

# USO DE CETUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO

**IP-01-012-019**



**ENERO 2012**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **cetuximab (Erbix®)** para el tratamiento de carcinoma escamoso de cabeza y cuello 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 estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Enero 2012.  
Expediente de solicitud: 2384/2010

**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](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Alejandra Croci	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Supervisor Científico:</b>	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Revisor clínico:</b>	Lucía Delgado	Profesora titular de la Cátedra de Oncología de la Facultad de Medicina – Universidad de la República.
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

**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.

#### **¿Cómo citar este informe?**

**Croci A, Alemán A, Delgado L, Pérez-Galán A.** *Uso de cetuximab para el tratamiento de carcinoma escamoso de cabeza y cuello.* IP-01-012-019, Enero 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN</b> .....	<b>6</b>
Fármaco en evaluación .....	6
Características y mecanismo de acción.....	6
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
Estrategia.....	7
Criterios de búsqueda .....	7
Selección de estudios.....	7
Criterios de inclusión de los estudios .....	7
Evaluación de potenciales de sesgos.....	7
Extracción de datos .....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>8</b>
Variables de eficacia y seguridad.....	8
Ensayos clínicos incluidos .....	8
Resultados de eficacia para el cáncer localmente avanzado .....	9
Resultados de eficacia para el cáncer recurrente/metastásico .....	9
Resultados de seguridad para el cáncer localmente avanzado .....	10
Resultados de seguridad para el cáncer recurrente/metastásico .....	10
Calidad de vida .....	11
Guías de manejo clínico y evaluaciones de tecnologías.....	11
Consideraciones fármaco-económicas .....	12
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>12</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>13</b>
<b>CONTENIDO</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN</b> .....	<b>7</b>
Fármaco en evaluación .....	7

Características y mecanismo de acción.....	7
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>8</b>
Estrategia.....	8
Criterios de búsqueda .....	8
Selección de estudios.....	8
Criterios de inclusión de los estudios .....	8
Evaluación de potenciales de sesgos.....	8
Extracción de datos .....	9
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>9</b>
Variables de eficacia y seguridad.....	9
Ensayos clínicos incluidos .....	9
Resultados de eficacia para el cáncer localmente avanzado .....	10
Resultados de eficacia para el cáncer recurrente/metastásico .....	10
Resultados de seguridad para el cáncer localmente avanzado .....	11
Resultados de seguridad para el cáncer recurrente/metastásico .....	11
Calidad de vida .....	12
Guías de manejo clínico y evaluaciones de tecnologías.....	12
Consideraciones fármaco-económicas .....	13
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>14</b>

## RESUMEN

**Introducción.** El Carcinoma Escamoso o Epidermoide de Cabeza y Cuello es un grupo de carcinomas que se presentan en la vía aérea y digestiva superior. En Uruguay representan aproximadamente el 4% de las causas de muerte. La mayoría de los pacientes se presentan al momento de la consulta cuando el tumor se encuentra avanzado loco-regionalmente. La asociación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento estándar para este tipo de tumores en el caso que la cirugía no sea posible.

**Objetivos.** Determinar la eficacia y seguridad del Cetuximab solo o acompañado a otras intervenciones, para el tratamiento del Carcinoma Escamoso de Cabeza y Cuello localmente avanzado y aquel recurrente y/o metastásico, comparado con los tratamientos actualmente disponibles.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos electrónicas médicas (MEDLINE, COCHRANE) utilizando los términos “CETUXIMAB” AND “HEAD AND NECK”.

**Resultados.** . Luego de utilizados los criterios de inclusión de los estudios previamente establecidos se obtuvo un total de 3 ECAS. Uno de ellos incluyó a pacientes con cáncer localmente avanzado, mientras que los otros 2 incluyeron pacientes con cáncer recurrente y/o metastásico. Se obtuvo un aumento significativo de la Sobrevida Global (SG) HR 0,73 [IC95% 0,56-0,95]  $p=0,018$  y de la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) HR 0,70 [IC95% 0,54-0,90]  $p=0,006$ , en aquellos pacientes tratados con Cetuximab y cáncer localmente avanzado. La mediana de sobrevida es de 29,3 meses para el grupo tratado con radioterapia, mientras que para el grupo tratado con Cetuximab y radioterapia fue de 49,0 meses. Para el cáncer recurrente y metastásico uno de los estudios mostró un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida global (HR 0,80 [IC95% 0,64-0,99]  $p=0,04$ ) y de la Sobrevida Libre de Progresión (HR 0,54 [IC95% 0,43-0,67]  $p<0,001$ ). La mediana de sobrevida fue de 7,4 meses en el grupo tratado con quimioterapia sola y de 10,1 meses en el grupo tratado con quimioterapia más Cetuximab. El otro estudio demostró aumentos en la SG y SLP pero que no resultaron ser estadísticamente significativas. La mediana de sobrevida en este estudio fue de 8,0 meses para la rama control y de 9,2 meses para la rama tratada con Cetuximab.

**Discusión.** El uso de Cetuximab ha demostrado aumentar la sobrevida global en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado. En pacientes con cáncer recurrente y/o metastásico tanto la Sobrevida Global como la Sobrevida Libre de Progresión aumentan de manera estadísticamente significativa en uno de los dos estudios considerados. En los pacientes tratados con Cetuximab, se observó en todos los estudios un aumento en la ocurrencia de eventos adversos serios sobre todo con manifestaciones cutáneas y reacciones a la infusión. No se observa diferencia significativa en la calidad de vida de los pacientes tratados con Cetuximab comparado con aquellos que no lo recibieron.

**Conclusiones.** 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 como indicación del tratamiento de cáncer escamosos de cabeza y cuello localmente avanzado.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso o epidermoide de cabeza y cuello es un grupo de carcinomas que se presentan en la vía aérea y digestiva superior. El carcinoma escamoso representa la principal neoplasia maligna de cabeza y cuello en los adultos. Tienen características comunes que los hacen posible de agrupar clínica y patológicamente:

- 1) Se originan del epitelio escamoso de la vía aéreo-digestiva superior (cavidad oral, cavidades paranasales, naso-oro e hipofaringe, laringe, esófago cervical)
- 2) Presentan factores predisponentes comunes
- 3) La diseminación ganglionar regional es a la misma zona y se estadifica, según su extensión, en forma común para todas las localizaciones.
- 4) El comportamiento biológico es similar en las diferentes localizaciones.
- 5) El estudio clínico se realiza de la misma forma (biopsia laringoscópica, tomografía axial computada, resonancia nuclear magnética).
- 6) El tratamiento es aplicable con conceptos y principios similares para las diferentes localizaciones.

En Uruguay representan aproximadamente el 4% de las causas de muerte. La mayoría de los pacientes se presentan al momento de la consulta cuando el tumor se encuentra avanzado loco- regionalmente. Los tratamientos quirúrgicos de este tipo de tumores generalmente son mutilantes, por lo cual la calidad de vida es pobre.

La asociación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento estándar para este tipo de tumores en el caso que la cirugía no sea posible. Los efectos secundarios son muy importantes, sobre todo la mucositis.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN

### *Fármaco en evaluación*

---

Nombre comercial:	<b>Erbitux®</b>
Forma farmacéutica:	<b>Solución inyectable</b>
Vía de administración:	<b>Inyectable</b>
Laboratorio:	<b>Thergen Pharma</b>
Indicaciones terapéuticas:	<p><b>Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>En combinación con quimioterapia</b></li><li>• <b>Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en Oxaliplatino e Irinotecan y que no toleraban Irinotecan.</b></li></ul> <p><b>Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>En combinación con radioterapia en enfermedad localmente avanzada</b></li></ul>
Nº de registro:	<b>42275</b>

---

### *Características y mecanismo de acción*

El Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico que inhibe el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis. El Cetuximab se une al receptor EGFR con una afinidad 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos. El Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor.

## OBJETIVOS

Determinar la eficacia y seguridad del Cetuximab solo o acompañado a otras intervenciones, para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado y aquel recurrente y/o metastásico, comparado con los tratamientos actualmente disponibles.

## METODOLOGÍA

### *Estrategia*

Para comparar la eficacia y seguridad del fármaco se buscaron revisiones sistemáticas cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento del cáncer escamosos de cabeza y cuello, y que incluyeran como estrategia terapéutica el Cetuximab. Se planificó realizar luego una búsqueda sistemática de ensayos clínicos randomizados y controlados (ECAs) posteriores al último incluido en la revisión. También se evaluaron informes de evaluación de tecnologías de Agencias extranjeras.

### *Criterios de búsqueda*

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: MEDLINE y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>). Se formuló la búsqueda en Pubmed de la siguiente manera:

**("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields]) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "head and neck neoplasms"[All Fields] OR ("head"[All Fields] AND "neck"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "head and neck cancer"[All Fields])**

Se utilizó como filtros para la búsqueda usando “RCT”, “review” y “metaanalysis”.

Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados. También se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática y la bibliografía citada por ellos.

### *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 corresponden 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.

### *Criterios de inclusión de los estudios*

*Tipos de estudios.* Todos los ECAs donde la diferencia entre la rama tratamiento y la rama control fuera únicamente el Cetuximab.

*Población del estudio.* Pacientes que tengan carcinoma escamoso de cabeza y cuello que sean localmente avanzado, recurrente o metastásico.

*Intervención.* Administración del medicamento según la posología recomendada en el prospecto del medicamento.

### *Evaluación de potenciales de sesgos*

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias (1) considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento.



## Extracción de datos

La extracción de datos se realizó por el revisor elaborando tablas de evidencia.

## RESULTADOS

De la búsqueda realizada en Pubmed se obtuvo 285 publicaciones, utilizando el filtro de “clinical trial”, “meta-analysis”. “randomized controlled trial” y “review”.

La búsqueda realizada en la Biblioteca Cochrane arroja 52 resultados para ensayos clínicos controlados y 6 para revisiones sistemáticas.

La búsqueda realizada en LILACS de obtuvo 9 publicaciones.

Luego de aplicados los criterios de inclusión para las publicaciones encontradas, se obtuvo un total de 3 ECAs: Burtness (2), Bonner (3) y Vermorken (4). También se encontró una publicación de Borner sobre un seguimiento realizado por 5 años (5).

De los 3 ECAs encontrados, uno tiene como criterio de inclusión que el cáncer sea localmente avanzado, mientras que los otros dos ECAs incluyen pacientes con cáncer recurrente o metastásico.

Los estudios encontrados fueron los mismos en ambas bases de datos.

Se revisaron también informes de evaluación de tecnologías (NICE, INESSS) y Guías de manejo clínico.

## Variables de eficacia y seguridad

Las variables tomadas en cuenta fueron:

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

Debido a que existen dos tipos diferentes de poblaciones respecto al estadio del cáncer, se hará una evaluación considerando este aspecto, por lo que el análisis fue dividido en pacientes en estadio localmente avanzado y aquellos pacientes con cáncer recurrente/metastásico.

## Ensayos clínicos incluidos

Tabla 1. Ensayos clínicos incluidos

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	Resultados
Bonner, 2006	Estudio randomizado, controlado	N=424 Cáncer localmente avanzado	Radioterapia+Cetuximab (n=211) VS Radioterapia (n=213)	Duración del control loco-regional. SG, SLP, Tasa de respuesta, Seguridad.

<b>Burtness, 2005</b>	Estudio randomizado controlado, doble ciego	N= 117 Cáncer recurrente/metastásico, primera línea	Cisplatino c/4 semanas + Cetuximab semanal n=57 VS Cisplatino c/4 semanas + placebo n= 60	MSLP, MSG, Tasa de respuesta, Seguridad.
<b>Vermorken, 2008</b>	Estudio randomizado controlado	N=442 Cáncer recurrente/metastásico, primera línea	Cisplatino/carboplatino + fluoracilo + Cetuximab n=222 VS Cisplatino/carboplatino n=220	SG, SLP, Control de la enfermedad, Tiempo a la falla del tratamiento, Duración de la respuesta, Mejor respuesta Seguridad.

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión.

**Tabla 2. Calidad de los estudios**

Referencia	Enmascaramiento	Asignación del tratamiento	Seguimiento	Intención de tratar
<b>Bonner, 2006</b>	No	Si	Si	Si
<b>Burtness, 2005</b>	Si	Si	Si	Si
<b>Vermorken, 2008</b>	No	Si	Si	Si

### **Resultados de eficacia para el cáncer localmente avanzado**

El estudio de Bonner (3) (5) es el único ECA que toma en cuenta a esta población.

#### **Sobrevida global**

En el seguimiento a 5 años de los pacientes incluidos en el estudio de Bonner, se informa que la mediana de sobrevida fue 29,3 meses [IC95% 20,6-41,4] para el grupo tratado con radioterapia, mientras que para el grupo tratado con radioterapia y Cetuximab fue de 49,0 meses [IC95% 32,8-69,5]. El Hazard Ratio (HR) fue de 0,73 [IC95% 0,56-0,95] p=0,018.

#### **Sobrevida Libre de Progresión**

El riesgo de progresión de la enfermedad fue menor en el grupo que fue tratado con radioterapia y Cetuximab, HR 0,70 [IC95% 0,54-0,90] p=0,006.

### **Resultados de eficacia para el cáncer recurrente/metastásico**

Esta población es considerada en el estudio de Vermorken (4) y de Burtness (2).

### **Mediana de Sobrevida Global y Sobrevida global**

En el estudio de Vermorken (4) la Mediana de Sobrevida fue 10,1 meses [IC95% 8,6 -11,2] en el grupo Cetuximab y de 7,4 meses [IC95% 6,4-8,3] en el grupo que recibió quimioterapia sola. El Hazard Ratio de muerte fue 0,80 [IC95% 0,64-0,99]  $p=0,04$ .

El estudio de Burtness (2) muestra que la mediana de sobrevida global fue 8,0 meses [IC95% 6,1-10,6] para la rama control y 9,2 meses [IC95% 7,1-12,1] para la rama tratada con Cetuximab ( $p=0,21$ ), lo cual muestra un resultado que no es estadísticamente significativo.

### **Mediana de Sobrevida Libre de Progresión y Sobrevida Libre de Progresión**

En el estudio de Vermorken (4) se reporta una mediana de sobrevida libre de progresión de 5,6 meses [IC95% 5,0-6,0] en el grupo tratado con Cetuximab, y de 3,3 meses [IC95% 2,9-4,3] en el grupo tratado con quimioterapia sola. El Hazard Ratio para la progresión fue de HR 0,54 [IC95% 0,43-0,67]  $p<0,001$ .

En el estudio de Burtness (2) la sobrevida libre de progresión no mostró diferencias entre las ramas ( $p=0,9$ ). La mediana de sobrevida libre de progresión fue 2,7 meses [IC95% 1,9-3,8] para la rama control y 4,2 meses [IC95% 3,71-5,55] en la rama Cetuximab.

## **Resultados de seguridad para el cáncer localmente avanzado**

### **Eventos adversos severos**

Cuatro pacientes discontinuaron el Cetuximab debido a reacciones de hipersensibilidad luego de administrada la primera dosis. De otros 9 pacientes que discontinuaron el Cetuximab, 8 lo hicieron debido a la aparición de rash acneiforme. Salvo por los eventos adversos relacionado a la infusión y el rash acneiforme, la tasa de eventos adversos severos (grado 3-4) fue similar en ambos grupos.

Los eventos adversos que mostraron valores significativos fueron el rash acneiforme ( $p< 0,001$ ), las reacciones de infusión ( $p= 0,01$ ) y la anemia ( $p= 0,006$ ). Todas ellas se vieron aumentadas en la rama que contenía al Cetuximab.

## **Resultados de seguridad para el cáncer recurrente/metastásico**

### **Eventos adversos severos**

En el estudio de Vermorken (4) la incidencia de eventos adversos grado 3-4 no mostró diferencias significativa entre las ramas de tratamiento. Sin embargo se observó 9 casos de sepsis en la rama Cetuximab, comparada con 1 caso en la rama con quimioterapia sola ( $p=0,02$ ). También se observó 11 casos de hipomagnesemia en el grupo Cetuximab, comparado con 3 casos en el grupo de quimioterapia sola ( $p=0,05$ ). Se observó reacción cutánea grado 3 en un 9% de los pacientes. No se registraron eventos adversos grado 4 para las reacciones cutáneas. Se informaron 3 reacciones relacionadas a la infusión y dos reacciones grado 4 entre los pacientes que recibieron Cetuximab. En la rama que fue tratada solo con quimioterapia no se observaron reacciones a la infusión.

En el estudio de Burtness (2) se observaron eventos grados 3-4 en el 90% de los pacientes de la rama tratada con Cetuximab y en el 73% de los pacientes solo cisplatino. ( $p=0,02$ ). La toxicidad a nivel cutáneo es una manifestación esperable del Cetuximab. Esta toxicidad cutánea está definida por la presencia de uno o más incidentes de rash/descamación, piel seca, cambios en las uñas o cualquier otra toxicidad cutánea según lo definido por la National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

versión 2.0. La toxicidad cutánea se observó en el 77% de los pacientes de la rama Cetuximab, comparada con un 24% de la rama control. ( $p < 0,001$ ). La toxicidad cutánea fue grado 3 en el 23% de los pacientes. La hipersensibilidad a la infusión se observó en ambas ramas

### **Calidad de vida**

Se realizó evaluación de la calidad de vida de los pacientes del estudio fase III para carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (6). La calidad de vida fue evaluada usando el European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30), y el EORTC QLQ específico de cabeza y cuello antes del inicio del tratamiento, a la semana 4 y a los meses 4, 8 y 12 luego del inicio del tratamiento. Se observó que la calidad de vida empeoró durante el tratamiento, y mejoró al cesar el tratamiento alcanzando los niveles del inicio a los 12 meses. No se observó diferencia en la calidad de vida entre las dos ramas de tratamiento.

Otra evaluación de la calidad de vida fue realizada en el estudio de Vermorken (7). Se usó el cuestionario de European Organization for Research and Treatment of cáncer QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) y el cuestionario específico de cabeza y cuello (QLQ-H&N35). Se evaluó la calidad de vida antes de iniciar el tratamiento, al primer día del ciclo 3, a las primeras 6 semanas de finalizada la quimioterapia, a los 6 y 12 meses luego de la aleatorización y en la última evaluación tumoral. Se observaron diferencias significativas en el ciclo 3 y a los 6 meses entre ambas ramas. Para el cuestionario QLQ-H&N35 no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento. En el ciclo 3 algunos de los puntajes de síntomas mejoraron favoreciendo a la rama Cetuximab (dolor, deglución, problemas en el habla y alimentación).

### **Guías de manejo clínico y evaluaciones de tecnologías**

#### ***National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)***

Se encontró un informe elaborado en el año 2008: “**Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck**” (8), en el cual se concluye que el Cetuximab junto a la radioterapia se encuentra recomendado como una opción de tratamiento en pacientes con Carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado en quienes la escala de rendimiento de Karnofsky es 90% o mayor y en quienes el tratamiento con todas las formas de quimioradioterapia basadas en platino se encuentran contraindicadas.

Otro informe publicado en el 2009: “**Cetuximab for the Treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of head and neck**” indica que el Cetuximab en combinación con quimioterapia basada en platino no se encuentra recomendada para el tratamiento del Carcinoma Escamoso de Cabeza y Cuello recurrente y/o metastásico.

#### ***Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)***

En un informe publicado en el año 2009 (9) recomienda la inclusión del Cetuximab a la lista de medicamentos según la siguiente indicación: tratamiento inicial, asociado a la radioterapia, del carcinoma epidermoide de cabeza u cuello localmente avanzado (sin evidencia de metástasis) cuando la quimioterapia a base de sales de platino se encuentra indicada pero no puede ser utilizado debido a una serie de condiciones médicas.

## Consideraciones fármaco-económicas

Los datos económicos aportados por el laboratorio estima el costo del tratamiento mensual por paciente en \$ 208.854. A este costo se debe agregar los gastos generados por el tratamiento de los eventos adversos graves y otros costos asociados a la administración de la droga.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El uso de Cetuximab para el tratamiento de pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, ha sido investigado en un ECA que incluyó a 424 pacientes. Ha demostrado aumentar la sobrevida global HR 0,73 [IC95% 0,56-0,95]  $p=0,018$ , así como la sobrevida libre de progresión HR 0,70 [IC95% 0,54-0,90]  $p=0,006$ .

Dos estudios consideraron a los pacientes con cáncer recurrente y/o metastásico, incluyéndose a 559 pacientes. Se observó un aumento de la sobrevida global 0,80 [IC95% 0,64-0,99]  $p=0,04$  en el estudio de Vermorken (4). En el estudio de Burtness (2) se informa que la mediana de sobrevida global que fue de 8,0 meses [IC95% 6,1-10,6] para la rama control y 9,2 meses [IC95% 7,1-12,1] para la rama tratada con Cetuximab, no arrojando resultados estadísticamente significativos. Respecto a la sobrevida libre de progresión el estudio de Vermorken (4) mostró un aumento significativo HR 0,54 [IC95% 0,43-0,67]  $p<0,001$ . En el estudio de Burtness (2) la sobrevida libre de progresión no mostró diferencias entre las ramas ( $p=0,9$ ). La mediana de sobrevida libre de progresión fue 2,7 meses [IC95% 1,9-3,8] para la rama control y 4,2 meses [IC95% 3,71-5,55] en la rama Cetuximab.

Respecto a la seguridad del uso del Cetuximab, se observó en todos los estudios un aumento en la ocurrencia de eventos adversos serios sobre todo con manifestaciones cutáneas y reacciones a la infusión.

En el análisis realizado de calidad de vida de los pacientes, se observa que no se demuestra un mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes tratados con Cetuximab respecto a los tratados con radioterapia o quimioterapia, aunque tampoco se demuestra un desmejoramiento en la calidad de vida.

Luego de analizado los datos surgidos de los diferentes estudios, se concluye que el Cetuximab parece tener eficacia en el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello aumentando la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión, tanto en aquellos pacientes con cáncer localmente avanzado como en aquellos con cáncer recurrente y/o metastásico.

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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Higgins JPT, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration. s.l.: Versión 5.1.0 (updated March 2011), 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
2. *Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study.* **Bárbara Burtneß, Meredith A. Goldwasser, William Flood, Bassam Mattar, Arlene Forastiere.** 34, Diciembre 1, 2005, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 23, pp. 8646-8654.
3. *Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.* **James A. Bonner, Paul M. Harari, Jordi Giralt, Nozar Azarnia, Dong M. Shin, Roger B. Cohen, Christopher U. Jones.** Febrero 9, 2006, *The New England Journal of Medicine*.
4. *Platinum-Based Chemotherapy Plus Cetuximab in Head and Neck Cancer.* **Jan B. Vermorken, Ri.** 11, Septiembre 11, 2008, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 359.
5. *Radiotherapy plus Cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.* **James Bonner, Paul M Giralt, Roger B cohen, Christopher U Jones, Ranjan K Sur, David Raben, Jose Baselga, SHaron A Spencer, Jumming Zhu, Hagop Youssoufian, Erik K Rowinsky, K Kian Ang.** Enero 2010, *The Lancet*, Vol. 11, pp. 21-28.
6. *Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients After Treatment With High-DOse Radiotherapy Alone or in Combination With cetuximab.* **Desmond Curran, Jordi Giralt, Paul M Harari, K Kian Ang, Roger B Cohen, Merril S Kies, Jacek Jassem, José Baselga, Erik rowinsky, Nadia Amellal, Sylvie Comte, Jame Bonner.** 16, Junio 1, 2007, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 25.
7. *Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus Cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.* **R Mesía, F Rivera, A Kawecki, S Rottey, R Hitt, H Kienzer, D Cupissol, D De Raucourt, M Benasso, P Koralewski, J-P Delord, C Bokemeyer, D Curran, A Gross, J B Vermorken.** Marzo 24, 2010, *Annals of Oncology* Advance Access.
8. **(NICE), National Institute for Health and Clinical Excellence.** *Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head.* 2008. Single technology appraisal process.
9. *Avis au ministre: Cetuximab - Cancer de tête et du cou.* **INESS, Institut National d'effectivité en santé et en services sociaux.** 2009. <http://www.iness.qc.ca/>.
10. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
11. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):236-44.
12. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
13. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 1978 Aug;53(8):511-8.
14. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.

15. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):218-24.
16. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Aug;14(4):369-74.
17. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
18. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
19. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):373-86.
20. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
21. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
22. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.
23. **(NICE)., National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199.* August 2010.
24. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
25. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
26. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.
27. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49.
28. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ.* 2009 Oct;10(4):357-9.
29. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in and 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponibile en: <http://www.cadth.ca/>.*
30. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponibile en: <http://www.hiqa.ie/>.*
31. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponibile en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).*