

**FÀRMAC CETUXIMAB/Càncer colorectal avançat 2<sup>a</sup>/3<sup>a</sup> línia**  
**INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA**  
**Institut Català d'Oncologia**  
**Servei de Farmàcia ICO Duran i Reynals**  
**22/10/2004**

**1.- Identificació del fàrmac:**

Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)  
Presentació: vial 100mg/50ml.Laboratori Merck.  
Us Hospitalari. Medicament estranger amb aprovació EMEA  
Conservació en nevera (2-8°C).  
PVL: 232 €/vial

**2.- Sol·licitud:**

Indicació sol·licitada:2<sup>a</sup>/3<sup>a</sup> línia Càncer colorectal avançat: malalts resistents a CPT11

**3.- Descripció farmacològica:**

**3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA**

➤ **EMEA**

- Associat amb irinotecà pel tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic que expressin EGFR després de recaiguda a quimioteràpia que inclogui irinotecà

➤ **FDA (12/2/04)**

- Associat amb irinotecà (CPT11) pel tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic que expressin EGFR després de recaiguda a quimioteràpia que inclogui CPT11
- Com monoteràpia pel tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic que expressin EGFR i que no tolerin el tractament amb CPT11
- Com a fàrmac orfe en el tractament de c. escamós de cap i coll en malalts que expressin el EGFR.

**3b.- Mecanisme d'acció**

Grup Terapèutic ATC: L01XC06

Cetuximab (C225) és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix específicament al domini extracel·lular del receptor del factor de creixement epidermal (EGFR, HER1, c-ErbB-1), bloquejant la fosforilació i activació de la quinasa associada al receptor. Com a resultat es produeix: inhibició del creixement cel·lular, inducció de l'apoptosis i disminució de la matriu metaloproteïna i la producció de factor de creixement vascular endotelial. El EGFR està constitutivament expressat en teixits epitelials normals, inclosos pell i fol·licul pilós.

**3c.- Posologia**

La dosi recomenada de cetuximab tant associat a CPT11 com en monoteràpia és dosi de càrrega (primera infusió) 400mg/m<sup>2</sup> IV administrada en 120minuts i dosi de manteniment setmanal de 250mg/m<sup>2</sup> IV en 60 minuts.

Si el malalt presenta reacció a l'administració de grau 1 o 2 s'ha d'enlentir al 50% la velocitat d'administració i s'ha de suspendre si és de grau 3 o 4.

Si el malalt presenta reacció acneiforme greu s'ha de modificar la dosi segons la següent taula:

Reacció	Actuació	Resultat	Modificació de la dosi
1 <sup>a</sup> vegada	Retràs de la infusió 1-2 setmanes	Milloria No milloria	Continuar amb 250mg/m <sup>2</sup> Suspendre cetuximab
2 <sup>a</sup> vegada	Retràs de la infusió 1-2 setmanes	Milloria No milloria	Reduir la dosi a 200mg/m <sup>2</sup> Suspendre cetuximab
3 <sup>a</sup> vegada	Retràs de la infusió 1-2 setmanes	Milloria No milloria	Reduir la dosi a 150mg/m <sup>2</sup> Suspendre cetuximab
4 <sup>a</sup> vegada	Suspendre el tractament		

### 3d.- Farmacocinètica

La cinètica de cetuximab és lineal i l'exposició expressada com AUC s'incrementa de manera proporcional amb la dosi. El volum de distribució és similar al volum vascular, 2-3l/m<sup>2</sup>. La eliminació és per unió a EGFR de diferents teixits (per exemple hepatocits) i la posterior internalització del complex anticòs-EGFR. Després de l'administració IV de una dosi de 400mg/m<sup>2</sup> seguida de 250mg/m<sup>2</sup> setmanal la semivida d'eliminació és de 79 a 129 hores i la concentració màxima és de 153 a 202 micrograms/ml.

### 3e.- Seguretat

Els efectes adversos més freqüents de cetuximab són reaccions en la pell (50-88%) que inclouen: erupcions acneïformes, dermatitis seborrèica i rash maculopapular. Ocasionalment s'han documentat picor i descamació. Sembla estar relacionat amb la interferència de la via de senyal del EGF. Altres fàrmacs de les noves dianes terapèutiques com gefitinib i erlotinib produeixen reaccions similars. Altres efectes adversos de cetuximab són febre, escalfreds, astènia, nàusees i pot presentar reaccions relacionades amb l'administració (3%) (broncoespasme, estridor, hipotensió, urticària). S'ha observat efectes adversos pulmonars que inclouen dísnea, (23%-20%), tos (10-20%) i fins i tot embolisme pulmonar (1%) i malaltia intersticial (<0,5%), en aquest cas s'ha de suspendre el tractament

### 3f.-Interaccions

Només s'ha fet estudi d'interacció en la combinació de cetuximab amb CPT11 i no s'han observat interaccions farmacocinètiques.

### 3g.- Precaucions i condicions d'administració

El vial sense dissoldre s'ha de conservar en nevera (2-8°C). La solució ja preparada és estable fins 12 hores a 2-8°C i fins 8h a temperatura ambient.

Es recomana premedicació amb antagonista H1 i disposar de recursos per si es presenten reaccions greus a l'administració. S'ha d'administrar utilitzant filtre en línia de 0,22micres. La infusió no ha d'excedir 10mg/minut. El malalt ha d'estar en observació fins 1h post finalitzada la infusió.

### 3h.- Test d'expressió d'EFGR

El test immunohistoquímic d'expressió del EGFR utilitzat als assaigs clínics és el DakoCytomation EGFR pharmDx <sup>TM</sup>. El percentatge de positivització o la intensitat d'expressió no es correlacionen amb la resposta. Les mostres dels assaigs clínics han sigut del tumor primari com de metàstasis. Existeixen altres test en el mercat, també per immunohistoquímica.

## 4.- Avaluació d'eficàcia:

### 4.1.- Assaig pivotal

L'assaig en el que es basa l'aprovació és el de Cunningham i cols (estudi BOND o EMR 62202-007). És un assaig fase II obert, multicèntric, randomitzat que compara l'administració de cetuximab en monoteràpia versus cetuximab associat a CPT11 en malalts amb adenocarcinoma colorectal metastàtic (CCRM) que expressi EGFR i que progressin a un règim que contingui CPT11.

Les dosis de cetuximab són: dosi càrrega 400mg/m<sup>2</sup> i dosi manteniment 250mg/m<sup>2</sup> IV. La dosi de CPT11 és el mateix règim al que havien sigut refractaris (125mg/m<sup>2</sup>/setmanal, 180mg/m<sup>2</sup>/2 setmanes o 350mg/m<sup>2</sup> cada 3 setmanes). L'objectiu principal és resposta objectiva i els objectius secundaris inclouen avaluació de temps a la progressió, durada de la resposta, supervivència global, toxicitat.

De 577 malalts pre-avaluats, 474 presentaven sobre-expressió del EGFR i finalment es van randomitzar 329 (218 a cetuximab+CPT11 i 111 a cetuximab). El 42,8% dels malalts havien rebut 3 o més línies de tractament per CCRM.

Objectiu principal:

	<b>Cetuximab+CPT11 (n=218)</b>	<b>Cetuximab (n=111)</b>	<b>Diferència</b>	<b>NNT</b>
Resposta objectiva (CR+PR)	n=50 %=22,9	N=12 %=10,8	%=12,1 IC95% 4,1-20,2	8,3 IC95% 5-24

Objectius secundaris:

	<b>Cetuximab+CPT11 (n=218)</b>	<b>Cetuximab (n=111)</b>	HR p
Durada de la resposta: mesos	5,7	4,2	
Temps de resposta: mesos	1,4	1,4	
Temps a la progressió: mesos	4,1	1,5	0,54 p<0,001
Supervivència global: mesos	8,6	6,9	0,91 p=0,48

La categoria d'evidència segons Foy és II.

#### 4.2.- Altres assaigs amb cetuximab

Altres assaigs fase II publicats amb cetuximab són els que Saltz i cols han publicat en ASCO 2001, amb crítiques de la FDA i que va rebutjar com assaig pivotal, i Saltz i cols publicat a J Clin Oncol recentment. És un assaig clínic fase II, no randomitzat, multicèntric i obert (n=57) en que s'administra cetuximab en monoteràpia (400mg/m<sup>2</sup> dosis atac i 250mg/m<sup>2</sup> dosis manteniment). Les dades de resposta són 6 respostes parcials (8,8% IC95% 3-19%), temps a la progressió 1,4 mesos, durada de la resposta 4,2 mesos i supervivència global 6,4 mesos.

#### 4.3.- Altres assaigs no amb cetuximab però relacionats

L'estudi Cunninham compara 2 branques (cetuximab+CT11 vs cetuximab) que cap d'elles és la pràctica assistencial actual en el nostre mitjà. Per ampliar l'anàlisi s'exposen a continuació les dades de l'estudi de Rothenberg i cols que compara FOLFOX4 versus 5FUbolus+5FUinfusió+folínic (LV5FU2) versus oxalipalti en monoteràpia (Ox) en malalts amb càncer colorectal avançat que han progressat després de tractament amb CPT11. És un assaig clínic obert i randomitzat en que l'objectiu principal també és resposta objectiva.

	<b>FOLFOX4 (n=152)</b>	<b>LV5FU2 (n=151)</b>	<b>OX (n=156)</b>	<b>Diferència FOLFOX VS LV5FU2</b>	<b>NNT FOLFOX VS LV5FU2</b>
Resposta objectiva (CR+PR)	n=15 %=9,9 IC95% 5,5-15,8	n=0 %=0 IC95% 0-2,5%	n=2 %=1,3	9,9% IC95% 5,5-13,3	10 (7,5-18,2)
Temps a la progressió (mesos)	4,6	2,7	1,6		

## 5.- Avaluació de seguretat:

Incidència de efectes adversos grau 3 o 4 (>2%) en l'estudi pivotal-Cunningham i en l'estudi Rothenberg:

	Estudi Cunningham		Estudi Rothenberg
	Cetuximab+CPT11 (n=218) n (%)	Cetuximab (n=111) n (%)	FOLFOX4 (n=150) n (%)
Qualsevol EA	138 (65,1%)	50 (43,5%)	109 (73%)
Anèmia	10 (4,7)	3 (2,6)	3 (2)
Neutropènia	20 (9,4)	0	66 (44)
Trombocitopènia	1 (0,5)	1 (0,9)	8 (5)
Diarrees	45 (21,2)	2 (1,7)	17 (11)
Astènia	29 (13,7)	12 (10,4)	-
Reacció acneiform	20 (9,4)	6 (5,2)	0
N/V	15 (7,1)	5 (4,3)	17 (11%)
Dolor abdominal	7 (3,3)	6 (5,2)	-
Febre	5 (2,4)	0	-
Reaccions hipersensibilitat	0	4 (3,5)	-
Neuropatia	0	0	5 (3)

## 6.- Avaluació econòmica:

### 6a.- Cost tractament comparat

El cost del tractament amb cetuximab per un malalt amb SC=1,7m2 és:

Dosis atac:	400mg/m2 dia 1	-	1624€
Dosis manteniment:	250mg/m2/setmana dies 8,15 i consecutius	-	928€/dosi

El cost del tractament cetuximab+CPT11 és el 1er mes 5460€i el 2on i consecutius 4764€

A aquest cost s'ha d'afegir el cost del test del EGFR: 181,46€(tarifa ICS).

Es dir el cost per 3 mesos de tractament és: 15.169 €

A continuació es descriu l'evolució el cost comparat dels diferents tractaments per càncer de colon avançat:

Anàlisi temporal	Protocol	Estimació del guany en supervivència/tipus d'evidència	Cost per fàrmacs/mes *	Altres recursos
	Sense tractament	6 mesos		
Abans 1990	1ª línia 5FU bolus	9 mesos	8€	
Anys 90's	1ª línia 5FU bolus+AF o 5FU+levamisol	12 mesos/Meta-anàlisi	49€ 11€	
2000	1ª línia FOLFIRI 2ª línia FOLFOX	15-17 mesos/Fase III  + 6 mesos/Fase III  22 mesos totals	994€  1.480€	Ocupació hospital de dia, col.locació cateter central i seguiment
2004	2ª/3ª línia Cetuximab+CPT11	+8,6 mesos/Fase III	4.945€	
>2005	1ª línia Bevacizumab+CPT11 +5FU+AF	20,3 mesos/Fase III	5.900€**	

5FU= fluorouracil, AF= àcid folínic, FOLFIRI= irinotecà+5fluorouracil infusió contínua + àcid folínic, FOLFOX= oxaliplatí+5fluorouracil infusió contínua + àcid folínic, CPT11=irinotecà

\*Cost en PVL

\*\* Cost bevacizumab amb preu actual a EUA, habitualment més elevats (15-20%) que a Europa

## 6b.- Cost-eficàcia

El cost-eficàcia incremental amb la informació de l'estudi Cunningham és:

Cost-eficàcia	Cetuximab+CPT11	Cetuximab	NNT	Cost per un pacient més amb resposta objectiva
Pacient amb CCRM resistents a CPT11	4.945€/mes	3.712€/mes	8,3 IC95% 5-24	10.238 €/mes (6.167-29.603)

El cost-eficàcia incremental s'ha de fer amb el cost diferencial i la NNT de la teràpia estàndard que actualment s'està fent, però la informació d'aquesta NNT no la tenim ja que l'estudi Cunningham compara 2 teràpies amb cetuximab. La única opció que tenim és la comparació indirecta de les dades de l'estudi Cunningham i Rothenberg en resposta objectiva, es dir 22,9% cetuximab+CPT11 versus 9,9% FOLFOX4 amb una NNT de 7,7, encara que no és metodològicament correcte.

Cost-eficàcia	FOLFOX4	LV5FU2	NNT	Cost per un pacient més amb resposta objectiva
Pacient amb CCRM resistents a CPT11	1.480€/mes	127€	10 IC 95% 7,5-18,2	13.530€/mes (10.147-24.625)

Cost-eficàcia	Cetuximab+CPT11	FOLFOX4	NNT	Cost per un pacient més amb resposta objectiva
Pacient amb CCRM resistent a CPT11	4.945€/mes	1.480€/mes	7,7	26.680€/mes

## 8.- Bibliografia:

- Cunningham D i cols. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
- Ellis i cols. Targeting the epidermal growth factor receptor: an important incremental step in the battle against colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1177-79.
- Erlichman C and Sargent DJ. New treatment options for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 391-2.
- FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
- Mayer RJ. Two steps forward in the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2406-7.
- Monografia Erbitux®.
- Micromedex. Healthcare Series. Monograph of Cetuximab.
- Monti i cols. Complications of therapy and a diagnostic dilemma case: Cutaneous toxicity induced by cetuximab. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4651-53.
- Rothenberg i cols. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-69.
- Rougier i cols. Cetuximab+FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (no 3513).
- Saltz i cols. Cetuximab plus irinotecan (CPT11) is active in CPT11 refractory colorectal cancer that express EGFR. 2001 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Saltz i cols. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the EFGR. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
- Schrag D The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 317-8.
- Scientific Discussion EMEA 2004. ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).
- Slevin i cols. New treatments for colon cancer. *B Med J* 2004; 329: 124-6.
- Taberero i cols. An international phase II study of cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing EGFR. Preliminary results. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (no 3512).