

CETUXIMAB

Tractament del càncer de cap i coll, recurrent i/o metastàtic
Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 29/01/07

*Complementari a l'informe de Cetuximab (Acta 2004_03).
Segons acta 2006_04, es presenta l'avaluació de Cetuximab en càncer de cap i coll, recurrent o metastàtic, utilitzat actualment en règim d'Ús Compassiu, en un número superior a 10casos/any.*

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Cetuximab

Indicació clínica sol·licitada: Tractament en monoteràpia del càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, recurrent i/o metastàtic, en pacients amb quimioteràpia prèvia.

2.- PROCÉS D'AVALUACIÓ

Es presenta a discussió i anàlisi per la seva sol·licitud per via de l'ús compassiu (acta 2006_04)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Cetuximab

Nom comercial: Erbitux®

Laboratori: Merck Farma i Química

Grup terapèutic. Denominació: Altres citostàtics: Anticossos monoclonals;

Codi ATC:L01XC

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Erbitux 2 mg/mL vial 50 mL	7450269	246,69€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades en c. cap i coll

- **AEMyPS i EMEA¹ (2006)** : En combinació amb RT, està indicat en el tractament en primera línia de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat
- **FDA² (2006)**:
 - En combinació amb RT, està indicat en el tractament del càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, regional o localment avançat.
 - Com a agent únic, en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll recurrent o metastàtic, refractari a la teràpia amb platí.

4.2 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital/mercat

No es pot considerar que estigui definit un estàndard comparador.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Assaigs avaluats

- L'avaluació de la indicació de Cetuximab en tractament en monoteràpia del càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, recurrent i/o metastàtic, en pacients amb quimioteràpia prèvia, es basa en 3 estudis no controlats:
 - 1 estudi pivotal, fase II, multicèntric, obert, amb Cetuximab en monoteràpia (Trigo et al, 2004);
 - 2 estudis fase II "de suport" amb Cetuximab combinat amb teràpia basada en platins (Baselga et al, 2005; Herbst et al, 2005).
- Per tal de poder tenir una cohort comparadora de pacients amb càncer de cap i coll recurrent o metastàtic, s'avalua un estudi retrospectiu de 151 pacients amb càncer de cap i coll tractats amb quimioteràpia pal·liativa (Leon et al, 2005).

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study. J Clin Oncol 2004; 22:488s (suppl; abstr 5502)³.

Disseny: estudi fase II, multicèntric, obert, no controlat.

Núm de pacients: 103 pacients.

Tractament: dosi de càrrega de Cetuximab de 400mg/m², seguit de 250mg/m² setmanalment un mínim de 6 setmanes, fins a la progressió de la malaltia, deteriorament clínic o efectes adversos intolerables.

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, en estadi III/IV, recurrent o metastàtic, KPS≥60%, amb progressió documentada de la malaltia en els 30 dies següents a 2-6 cicles de quimioteràpia amb cisplatí (≥60 mg/m²/cicle) o carboplatí (≥300 mg/m²/cicle o AUC ≥4).

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT).

Baselga J, Trigo J, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005; 23:5568-5577⁴.

Disseny: estudi fase II, multicèntric, obert, no controlat.

Núm de pacients: 96 pacients.

Tractament: de 2 a 12 cicles de Cetuximab (dosi de càrrega de 400mg/m², seguida de dosi setmanal de 250mg/m²) associat a Cisplatí o Carboplatí a les dosis dels cicles previs a l'entrada a l'estudi, en els quals s'havia documentat la progressió de la malaltia.

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, en estadi III/IV, recurrent o metastàtic, KPS≥60%, amb progressió documentada de la malaltia després d'entre 2-4 cicles de quimioteràpia amb cisplatí (≥60 mg/m²/cicle) o carboplatí (≥250 mg/m²/cicle).

Criteris d'exclusió: cirurgia o radioteràpia prèvia o concomitant, en els 30 dies anteriors a l'entrada a l'estudi; pacients amb qualsevol altra patologia maligna concomitant (excepte càncer de pell de cèl·lules basals i carcinoma de cèrvix in-situ).

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005; 23:5578-5587⁵.

Disseny: estudi fase II, multicèntric, obert, no randomitzat, no controlat.

Núm de pacients: 79 pacients.

Tractament: Cetuximab (dosi de càrrega de 400mg/m², seguida de dosi setmanal de 250mg/m²) associat a Cisplatí (75 o 100 mg/m² c/3 setmanes).

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de cèl·lules escamoses de cavitat oral, faringe i laringe, recurrent o metastàtic, KPS≥60%, amb una exposició total prèvia a cisplatí ≤200 mg/m² a l'inici de l'estudi, funció hematològica, hepàtica i renal normals.

Criteris d'exclusió: teràpia prèvia amb Cetuximab, cirurgia o radioteràpia prèvies en els 2 mesos anteriors a l'entrada a l'estudi, alteracions cardíaques o neurològiques greus.

Resultats			
Variable avaluada	Monoteràpia	Teràpia combinada	
	Trigo et al. 2005 (N=103)	Baselga et al. (N=96)	Herbst et al. (N=79)
Resposta: Núm. (%) pacients			
- resposta completa (CR)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
- resposta parcial (PR)	13 (12,6)	10 (10,4)	8 (10,1)
- estabilització de la malaltia (SD)	34 (33,0)	41 (42,7)	36 (45,6)
- progressió de la malaltia (PD)	38 (36,9)	27 (28,1)	23 (29,1)
Taxa de resposta objectiva (%)^a	12,6	10,4	10,1
IC 95%	6,9-20,6	5,1-18,3	4,5-19,0
Taxa de control de la malaltia (%)^b	45,6	53,1	55,7
IC 95%	(35,8-55,7)	(42,7-63,4)	(44,1-66,9)
Temps de supervivència			
Mediana (dies)	178	183	158
IC 95%	(149-217)	(148-213)	(93-181)
Taxa de supervivència (% pacients) a			No disponible
3 mesos	79	82	-
6 mesos	47	51	-
9 mesos	32	23	-
12 mesos	12	15	-

^a(CR+PR)/N*100

^b(CP+PR+SD)/N*100

Temps fins a la resposta (unes 7 setmanes), duració de la resposta (uns 5 mesos) i temps fins a la progressió (unes 10 setmanes) similars al comparar la monoteràpia amb Cetuximab vs la terapia combinada.

1. No hi ha una teràpia estàndard per al tractament del càncer de cèl.lules escamoses de cap i coll recurrent o metastàtic que ens permeti utilitzar-lo com a comparador.
2. L'eficàcia de la quimioteràpia pal·liativa en pacients amb càncer de cap i coll recurrent o metastàtic és limitada, amb només dos terços dels pacients que responen a la teràpia, per un temps curt, i amb una supervivència mediana de 6-8 mesos.
3. Tot i així, la utilització de Cetuximab en pacients amb càncers de cap i coll refractaris a la quimioteràpia pal·liativa amb platí, podria representar una nova alternativa en el tractament d'aquest grup de pacients.

Leon X, Hitt R, Constenla M et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy. Clin Oncol 2005; 17:418-424.

Disseny: estudi retrospectiu, multicèntric.

Núm de pacients: 151 pacients.

Tractament: els pacients es van estratificar segons haguessin rebut: tractament de suport, quimioteràpia de segona línia (QT 2ª línia), radioteràpia (RT) o quimio-radioteràpia (QRT).

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de cèl.lules escamoses de cap i coll, en estadi III/IV, recurrent o metastàtic, amb progressió de la malaltia en els 30 dies posteriors a la finalització de 2-4 cicles de quimioteràpia de primera línia basada en platí (cisplatí ≥ 60 mg/m²/cicle o carboplatí ≥ 250 mg/m²/cicle), entre 1990-2000.

Criteris d'exclusió: pacients amb càncer nasofaríngi, o tractats amb fàrmacs experimentals no comercialitzats el gener del 2001.

Tipus d'anàlisi: estudi descriptiu.

Resultats				
Variable avaluada	Teràpia de suport (n=68)	QT 2ª línia (n=43)	RT (n=25)	QRT (n=15)
Resposta: Núm. pacients				
- resposta completa (CR)	0	0	1	0
- resposta parcial (PR)	0	0	1	2
- estabilització de la malaltia (SD)	0	4	8	7
- progressió de la malaltia (PD)	0	35	0	6
- No determinable	68	4	15	0
Taxa de resposta objectiva (%)^a	0	0	8,0	13,3
IC 95%	(0-5,3)	(0-8,2)	(1-26)	(1,7-40,5)
Taxa de control de la malaltia (%)^b	0	9,3	40	60
IC 95%	(0-5,3)	(2,6-22,1)	(21,1-61,3)	(32,3-83,7)
Temps de supervivència				
Mediana (dies)	56,5	107	188	212
IC 95%	(46-67)	(83-135)	(139-280)	(154-274)
Taxa de supervivència (% pacients) a				
3 mesos	27,9	60,5	96	80
6 mesos	8,8	23,3	56	53,3
9 mesos	1,5	9,3	32	33,3
12 mesos	0	2,3	12	6,7

^a(CR+PR)/N*100

^b(CP+PR+SD)/N*100

1. No s'observà resposta objectiva amb les diverses opcions de quimioteràpia de 2^a línia avaluades.
2. La mediana del temps de supervivència en tota la cohort va ser de 103 dies (IC 95%: 77-126 dies) i la taxa de resposta objectiva pel total de la població del 2,6%.
3. Els resultats evidencien la necessitat d'opcions de tractament addicionals per abordar pacients amb càncer de cap i coll recurrent o metastàtic.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1- Cost tractament.

6.1a Cost tractament: Cetuximab en monoteràpia

Preu unitari (PVL+IVA)	Posologia	Cost
246,69€ (vial 100mg)	400mg/m ² x 1d	1677,49€ x dosi càrrega (D*)
	250mg/m ² c/setm	1048,43€ x dosi manteniment

Als pacients tractats a l'estudi de Trigo et al. amb Cetuximab en monoteràpia se'ls administrà una mediana d'11 dosis de Cetuximab..

7.- BIBLIOGRAFÍA.

1. EMEA. Scientific Discussion (Module 8B of the EPAR).
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Erbitux (cetuximab). Clinical NDA Review. (www.fda.gov)
3. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study. J Clin Oncol 2004; 22:488s (suppl; abstr 5502).
4. Baselga J, Trigo J, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005; 23:5568-5577.
5. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2005; 23:5578-5587.
6. Leon X, Hitt R, Constenla M et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to platinum-based chemotherapy. Clin Oncol 2005; 17:418-424.
7. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2006.