

CETUXIMAB

Tractament del càncer de cap i coll, localment avançat

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 08/03/07

Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat.. Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament del càncer colorectal avançat 2^a/3^a línia, avaluat i analitzat per la CFT el 28/10/04 (Acta 2004_03).

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

Fàrmac: Cetuximab

Indicació clínica sol·licitada: Tractament del càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat, en combinació amb radioteràpia.

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.

- **AEMyPS i EMEA¹:** En combinació amb RT, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat. En aquests pacients, cetuximab s'utilitza concomitantment amb RT, i es recomana començar cetuximab una setmana abans de la RT i continuar-lo durant tot el període de tractament amb RT.
- **FDA²:**
 - En combinació amb RT, està indicat en el tractament del càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, regional o localment avançat.
 - En monoteràpia, en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll recurrent o metastàtic, refractari a la teràpia amb platí.

4.2 Posologia, forma de preparació i administració³

Posologia: administrar per via intravenosa, una vegada a la setmana. Iniciar una setmana abans de l'inici de la RT, amb una dosi de càrrega de 400 mg/m², i continuar amb dosis setmanals de 250 mg/m².

Forma de preparació i administració: No diluir ni agitar els vials de Cetuximab. No administrar en forma de bolus. Al finalitzar l'administració, mantenir el pacient en observació durant 1 hora. Administrar per via intravenosa, amb filtració en línia, a través d'una bomba de perfusió, de goteig per gravetat o una bomba de xeringa. El temps de perfusió recomanat per la dosi inicial és de 120 minuts. El temps de perfusió recomanat per les següents dosis setmanals és de 60 minuts. La velocitat màxima de perfusió no ha de superar els 5 ml/min. Abans de la primera perfusió, administrar al pacient un antihistamínic. Aquesta pre-medicació es recomana en totes les perfusions posteriors.

4.3 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments similars				
Fàrmacs	Carboplatí (CBDCA) + RT	Cisplatí (CDDP) + RT	Cisplatí (CDDP) + RT	Cetuximab (Cetux) + RT
Posologia	CBDCA 5 AUC c/21d	CDDP 40mg/m ² c/setm	CDDP 100mg/m ² c/21d + RT	Cetux 250mg/m ² + RT c/7d
Característiques diferencials	Tractament associat a neutropènia	Administració associada a insuficiència renal, que fa necessària la hidratació del pacient		Administració associada a rash acneiforme i reaccions relacionades amb la infusió

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Tractament estàndard

La cirurgia i la RT són els 2 tractaments curatius disponibles per al càncer de cap i coll. Actualment, aquest tipus de càncer es tracta amb quimio-radioteràpia (QRT), la qual augmenta la supervivència en un 10-20% respecte el tractament amb RT sola. La QRT també millora les taxes de control loco-regional.

Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en un sol assaig pivotal: un estudi Fase III (Bonner et al, 2006), d'addició de cetuximab al tractament amb radioteràpia en pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-578*

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert, d'avaluació cega.

Núm de pacients: 424 (213 pacients en el grup control i 211 en el grup actiu)

Tractament grup actiu i tractament grup control: El grup control es tractà amb RT, i el grup actiu amb RT+ cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m² la setmana anterior a l'inici de RT, seguit de 250 mg/m² setmanals per 7-8 setmanes).

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de cèl·lula escamosa d'orofaringe, hipofaringe o laringe, en estadi III/IV no metastàtic, amb supervivència esperada ≥12 mesos, KPS≥60%, funció hematopoiètica, renal i hepàtica normals.

Criteris d'exclusió: càncer previ o quimioteràpia prèvia en els 3 anys anteriors a l'inici de l'estudi, cirurgia o radioteràpia prèvia per càncer de cap i coll.

Pèrdues: 3 pacients interrompen el tractament després d'una dosi de cetuximab (sense radioteràpia).

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

Variable principal: taxa de control loco-regional a l'any.

Resultats

Variable avaluada	RT+Cetuximab (n=211)	RT (n=213)	Diferències		
			HR/RR/OR	p	NNT
Resultat principal					
Control loco-regional de la malaltia					
- Durada (mesos, mediana)	24,4	14,9	0,68 (0,52-0,89)	0,005	
-% pacients amb control loco-regional a l'any	63	55			
-% pacients amb control loco-regional als 2 anys	50	41			
-% pacients amb control loco-regional					

als 3 anys	47	34		<0,01	8 (5 a 24)
Resultats secundaris					
<i>Supervivència</i>					
- Mediana (mesos)	49	29,3	0,74 (0,57-0,97)	0,03	
- Taxa de supervivència a 2 anys (%)	62	55			
- Taxa de supervivència a 3 anys (%)	55	45		0,05	10 (6 a 101)
<i>Supervivència lliure de progressió</i>					
- Mediana (mesos)	17,1	12,4	0,7 (0,54-0,90)	0,006	
- Taxa de supervivència a 2 anys (%)	46	37			
- Taxa de supervivència a 3 anys (%)	42	31		0,04	9 (5 a 41)
Taxa de resposta (%)	74	64	0,57 (0,36-0,90)	0,02	
Anàlisi de subgrups					
Variable avaluada	RT+Cetuximab (n=211)		RT (n=213)	HR	
Control loco-regional de la malaltia:					
- Temps fins a progressió (mesos, med)					
Orofaringe (n=253)	49,0		23,0		0,61
Laringe (n=108)	12,9		11,9		0,69
Hipofaringe (n=63)	12,5		10,3		0,92
≤ 50% cèl. EGFR+ (n=183)	45,1		16,2		0,58
>50% cèl. EGFR+ (n=156)	14,8		13,2		0,83
Supervivència glogal (mesos, med):					
Orofaringe (n=253)	>66,0		30,3		0,62
Laringe (n=108)	32,8		31,6		0,87
Hipofaringe (n=63)	13,7		13,5		0,94
≤ 50% cèl. EGFR+ (n=183)	53,0		26,0		0,68
>50% cèl. EGFR+ (n=156)	44,9		29,3		0,88

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

- **Validesa interna.** Limitacions de disseny i/o comentaris:

Es tracta d'un estudi obert, ITT, randomitzat i d'avaluació cega. Inclou 424 pacients (213 al grup control i 211 al grup actiu), i tot i que 3 pacients interrompen el tractament després d'una dosi de cetuximab, segueixen inclosos en el seguiment de l'estudi (ITT). Els 2 grups són molt similars pel que fa a les característiques (edat, sexe, Karnofsky, localització del tumor primari, EGFR...).

- **Validesa externa.** Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

Les dosis emprades en el grup tractat amb cetuximab són les aprovades per aquesta indicació. El tipus de pacient inclòs en l'estudi és molt similar al de la pràctica diària de l'hospital, però la localització dels tumors està molt limitada. L'estudi avalua l'eficàcia de cetux + RT en pacients no tractats amb quimioteràpia en els 3 anys previs.

El comparador (RT sola) no és gaire adequat, ja que en el nostre medi no és el tractament estàndard. No es disposa d'estudis que comparin directament el tractament amb RT + cetux respecte QRT.

Els principals estudis que han comparat la RT sola amb QRT basada en platí i 5FU, o que han avaluat l'ús de cetuximab associat a QRT, es comparen a continuació:

Avaluació de l'eficàcia de les diverses alternatives						
	RT	RT + CDDP	RT + CDDP + 5FU	RT + CBDCA + 5FU	RT + CDDP + cetu	RT+ cetu
Assaig	Adelstein(1)/ Denis(2)/ Bonner(3)	Adelstein (1)	Adelstein (1)	Denis (2)	Pfister (4)	Bonner (3)
Supervivència 3 anys	23%(1) 45%(3)	37%	27%		73%	55%
Supervivència 5 anys	16% (2)			22.4 %		

Mediana supervivència	12.6 mesos(1) 13.0 mesos(2) 29.3 mesos(3)	19.1 mesos	13.8 mesos	20 mesos	52 mesos	49 mesos
------------------------------	---	------------	------------	----------	----------	----------

1. ⁵Adelstein et al. An intergroup fase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003;21:92-98.

2. ⁶Denis F, et al. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio-chemotherapy in advanced stage oropharynx carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2004;22:69-76.

3. Bonner et al.

4. ⁷Pfister et al. Concurrent Cetuximab, Cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. Journal of Clinical Oncology 2006;24:1072-1078.

És sorprenent l'alta taxa de resposta i l'alta supervivència obtinguda en l'estudi de Bonner et al., comparades amb estudis previs similars. En els estudis de Denis i Adelstein, la mediana de supervivència en el braç de RT sola era de 13 mesos, la meitat de l'obtinguda en l'estudi de Bonner et al.

En l'estudi de Pfister et al. es van obtenir una mediana de supervivència de 52 mesos i una taxa de supervivència als 3 anys del 73%. Tot i així, l'estudi va finalitzar-se prematurament, i la combinació de QRT + cetuximab no s'aconsella pel seu mal perfil de seguretat.

▪ **Rellevància clínica dels resultats:**

El control loco-regional de la malaltia passa de 14,9 mesos de mediana en el grup control, a 24,4 mesos en el grup estudi. I la supervivència mediana passa de 29,3 mesos a 49,0 mesos en el grup amb cetuximab.

Tot i que les diferències en supervivència són molt grans, es frega la significació estadística, fet que evidencia 2 possibles causes: l'existència de gran dispersió entre els grups, o el possible limitat tamany de la mostra.

Destaca el fet que les localitzacions dels tumors dels pacients inclosos eren a orofaringe, laringe i hipofaringe. L'anàlisi per subgrups dels resultats d'eficàcia mostra que els pacients amb càncer localitzat a orofaringe són els que més es beneficien de l'addició de cetuximab a la RT, contribuint decisivament aquest grup als resultats globals.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

En l'estudi pivotal, que avaluava la combinació de cetuximab amb RT versus RT sola, els efectes adversos registrats eren similars pel que fa a incidència i tipologia en ambdós grups, excepte en el cas del rash acneiforme, que va ser més freqüent en el grup de pacients tractats amb Cetux+RT. En aquest grup també foren freqüents les reaccions adverses relacionades amb la perfusió. No s'observà exacerbació de les reaccions adverses associades a la RT (mucositis, disfàgia, dolor, pèrdua de pes,...) en el grup estudi.

En la taula adjunta s'exposa la incidència comparada dels efectes adversos d'aquest estudi:

Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-578

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada en l'estudi	RT+Cetux (211)	RT (213)	RAR (IC 95%) Diferència Risc Absolut	P	NNH o NND (IC 95%)
% de pacients que presentaren:					
-Rash acneiforme	87	10	78,6% (72,6% a 84,5%)	<0,001	2 (2 a 2)
- Rash acneiforme grau 3-5	17	1	16,4% (11,1% a 21,7%)	<0,001	7 (5 a 10)
- Reacció a la perfusió	15	2	13,5% (8,3% a 18,7%)	<0,001	8 (6 a 13)
- Pèrdua de pes	84	72	12,9% (5,2% a 20,7%)	0,005	8 (5 a 20)
-Anèmia	3	13	-10,3% (-15,4% a -5,2%)	<0,001	-10 (-20 a -7)

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars				
Fàrmacs	Cetuximab (Cetu) + RT	Carboplatí (CBDCA) + RT	Cisplatí (CDDP) + RT	Cisplatí (CDDP) + RT
Posologia	Cetux 400mg/m ² d, 250mg/m ² c/7d	CBDC A 5 AUC c/21d	CDDP 40mg/m ² c/setm	CDDP 100mg/m ² c/21d
Preu unitari (PVL+IVA)	246.69 € (vial 100mg)	172,7€ (vial 450mg/45ml)	22,27€ (vial 50mg/50ml)	
Cost tractament (1.8 m ² de SC) (1.4 m ² de SC)	(8 setmanes) (720 mg + (450mgx7)= 10.608€ (560 mg + (350mgx7)= 8.387€	(FG= 75, 3 cicles) 500mg x 3 = 1.036€	(8 setmanes) 72mg x 8 = 356,32€ 56mg x 8 = 356,32€	(3 cicles) 180mg x3= 267,24€ 140mg x3= 200,43€
Cost incremental Cetux+RT vs QRT alternat. Cetux+RT vs RT sola	10.608€/ 8.387€	9.572€	10.251€/ 8.031€	10.341€/ 8.187€

Dosi de càrrega de cetuximab per 1.8 m² = 8 vials; Dosi de manteniment = 5 vials.

Dosi de càrrega de cetuximab per 1.4 m² = 6 vials; Dosi de manteniment = 4 vials.

Cost eficàcia incremental (CEI) vs radioteràpia sola (Ref Bonner)

VARIABLE	NNT (IC 95%)	CEI (IC95%)
Control loco-regional a 3 anys	8 (5 a 24)	84.864 € (53.040 € - 254.592 €)
Supervivència a 3 anys	10 (6 a 101)	106.080 € (63.648 € - 1.071.408 €)

Interpretació: aconseguir un pacient addicional viu als tres anys costarà entre 63.648 € i 1.071.408 €

Cost incremental mensual (Ref Bonner)

Aconseguir 1 mes addicional de control loco-regional	10.608€ / (24,4 - 14,9) = 1.117 € / mes addicional
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència	10.608€ / (49 - 29,3) = 538 € / mes addicional

Interpretació: tot i que no és un càlcul metodològicament estàndard, aconseguir un mes addicional de control loco-regional de la malaltia en un pacient tractat amb Cetux+RT respecte RT sola té un cost de 1.117 €; i aconseguir que el pacient tractat amb Cetux+RT visqui un mes addicional representarà un cost de 538 €.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2006
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Erbitux® (cetuximab). Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Erbitux®
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-578
5. Adelstein et al. An intergroup fase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003;21:92-98.
6. Denis F, et al. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio-chemotherapy in advanced stage oropharynx carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2004;22:69-76.
7. Pfister et al. Concurrent Cetuximab, Cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. Journal of Clinical Oncology 2006;24:1072-1078.
8. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2006.
9. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net