

# CETUXIMAB

## Tractament del càncer de cap i coll, recurrent i/o metastàtic en ADMINISTRACIÓ QUINZENAL

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia  
Data 21/11/11

Complementari a l'informe de Cetuximab en la indicació de càncer de cap i coll, recurrent i/o metastàtic en administració setmanal (Acta 2007\_02).

### 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. Pauta d'administració setmanal.

**Declaració conflicte d' Interessos dels autors:** No existeixen conflicte d'interessos

### 2.- PROCÉS D' AVALUACIÓ

Es presenta a discussió i anàlisi per la seva sol·licitud per via de FFT. Decisió d'avaluació segons acord CFT 2010\_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 (preu Nomenclator)
Erbitux 2 mg/mL vial 50 mL	7450269	184,99€

### 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades en c. cap i coll

- **AEMyPS i EMEA:**

- En combinació amb RT, en el tractament en primera línia de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat.
- En combinació amb quimioteràpia basada en platí, per a la malaltia recurrent i/o metastàsica (2008).

- **FDA:**

- En combinació amb RT, està indicat en el tractament del càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, regional o localment avançat (2006).
- 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 (2006).
- Tractament de primera línia de la malaltia recurrent i/o metastàsica en combinació amb quimioteràpia basada en platí i amb 5-FU. (Nov 2011).

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

Cetuximab en administració setmanal (Ús en monoteràpia fora de fitxa tècnica. Aprovat com a protocol assistencial. Sol·licitud via FFT).

## 5. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

### 5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

L'avaluació de l'ús de Cetuximab en monoteràpia com a tractament del càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll, recurrent i/o metastàtic, en pacients amb quimioteràpia prèvia, en administració quinzenal es basa en 1 estudi no controlat:

- 1 estudi pivotal, fase II, multicèntric, obert, amb Cetuximab en monoteràpia (Fury et al, 2011);

Addicionalment es disposa de dades provinents de la població amb CCRm on s'ha estudiat l'administració bisetmanal:

- 1 estudi farmacocinètic de fase I en CCRm: Tabernero et al, 2006.

Per últim, s'inclou dues revisions de les dades disponibles sobre les pautes d'administració quinzenals de cetuximab: Ramanathan R (2008) i l'article de revisió de Tabernero et al (2008).

### 5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

**Fury et al. A randomized phase II study of cetuximab (C) every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m<sup>2</sup> for patients (Pts) with recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5563)**

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

**Núm de pacients:** 61 pacients (59 van ser tractats)

**Tractament:** Cetuximab 500mg/m<sup>2</sup> (GpA) o 750mg/m<sup>2</sup> (GpB) cada dues setmanes.

**Criteris d'inclusió:** pacients amb càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll recurrent o metastàtic que haguessin rebut  $\leq 2$  tractaments quimioteràpics previs per a la malaltia metastàsica, ECOG PS $\leq 2$  .

**Variable principal:** taxa de resposta segons criteris RECIST cada 8 setmanes

**Anàlisi:** per intenció de tractar (ITT)

Resultats:	GpA	GpB
Respostes parcials (%) n	11 (4 de 35)	11 (3 de 26)
SLP (mesos)	2,16 (65 dies)	1,9 (57 dies)
SG (mesos)	8,1	

#### Validesa interna:

-Estudi obert, no randomitzat, no controlat.

-Es van incloure 35 pacients al grup GpA i 26 al GpB. Aquest últim va ser tancat prematurament per manca d'eficàcia.

-L'edat mitjana dels pacients va ser de 60 anys (37-84), 52 homes i 9 dones.

-La mitjana de PS va ser 1. 50 pacients havien rebut quimioteràpia prèvia, i 57 pacients radioteràpia prèvia.

-La mitjana de cicles de tractament va ser de 2 cicles de 4 setmanes.

#### Validesa externa:

-Amb l'esquema convencional d'administració de cetuximab setmanal (400 mg/m<sup>2</sup> com a dosi de càrrega i 250 mg/m<sup>2</sup> setmanal posteriorment) s'assoleix una taxa de resposta d'aproximadament el 13%.

-Aquesta pauta d'administració s'ha estudiat més àmpliament en els pacients amb CCRm.

Estudi farmacocinètic:

**Taberero J, Cervantes A, Martinelli E, et al. Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w): a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl):142s.**

**Disseny:** estudi fase I per avaluar la farmacocinètica i la farmacodinàmia de l'administració bisetmanal de cetuximab. Estudi multicèntric, obert, no controlat.

**Núm de pacients:** 29 Pacients amb CCRm.

**Tractament:**

- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> com a dosi de càrrega i 250 mg/m<sup>2</sup> setmanal posteriorment
- Cohorts de 10 pacients amb Cetuximab bisetmanal a dosis incrementals: 400,500,600 i 700 mg/m<sup>2</sup>)

**Críteris d'inclusió:** pacients amb amb CCRm histològicament confirmat

Els pacients van rebre cetuximab en monoteràpia durant 6 cicles. Durant aquest període es va avaluar el perfil PK/PD del fàrmac. Posteriorment se'ls va afegir FOLFIRI al tractament amb cetuximab i es va avaluar l'eficàcia de la combinació.

**Objectiu principal:** Determinar la dosi màxima tolerada, en base al perfil de seguretat

Objectius secundaris: determinar paràmetres farmacocinètics i efectes farmacodinàmics de l'administració setmanal i bisetmanal.

Dels 29 pacients, 9 es van incloure al braç control i 10 pacients en cadascuna de les cohorts de 400 i 500 mg/m<sup>2</sup>.

**Resultats:** La tolerabilitat de les dosis va ser bona. El perfil farmacocinètic va ser previsible a les dosis bisetmanals, amb increments de concentració de fàrmac proporcionals a les dosis estudiades. La semivida d'eliminació i l'aclariment també van ser similars entre la cohort setmanal i les bisetmanals. L'AUC i la concentració mínima observada després de dues setmanes de la dosificació setmanal estàndard eren comparables a les de l'administració quinzenal.

D'acord a aquests resultats el canvi de periodicitat d'administració no sembla afectar a la farmacocinètica del fàrmac. Amb la dosi de 500mg/m<sup>2</sup> l'AUC assolida a les dues setmanes era similar a la obtinguda amb dues dosis setmanals. La C<sub>min</sub> a les 3,5 i 7 setmanes també eren similars entre ambdues pautes. En canvi a la dosi de 400mg/m<sup>2</sup>, l'AUC era aproximadament el 80% de la obtinguda amb l'administració setmanal. Donat que la dosi màxima tolerable de cetuximab encara no s'ha assolit, s'espera incloure pacients en les cohorts de 600 i 700 mg/m<sup>2</sup> i els resultats dels estudis en curs ens ajudaran a aclarir aquest punt.

**Table 2.** Phase I study comparing weekly and every-2-weeks dosing regimens for cetuximab in metastatic colorectal cancer: Patient characteristic pharmacokinetic parameters after multiple dosing (week 5 of treatment) [29]

Cetuximab dose (mg/m <sup>2</sup> )	Dosing schedule	Mean (SD)			
		C <sub>min</sub> (mg/ml)	AUC <sup>a</sup> (mg/ml*hour)	t <sub>1/2</sub> (hours)	CL <sub>ss</sub> (l/hour/m <sup>2</sup> )
400/250	Weekly	47.0 (37.3)	17,278 (5,205)	110 (24)	0.016 (0.004)
400	Every 2 weeks	5.6 (11.8)	27,655 (6,965)	124 (25)	0.015 (0.004)
500	Every 2 weeks	35.2 (13.8)	34,953 (6,275)	134 (33)	0.015 (0.003)

<sup>a</sup>AUC based on weekly calculations for standard regimen and 2 weeks for experimental regimen (400 and 500 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks).

Abbreviations: AUC, area under the plasma concentration time curve; CL<sub>ss</sub>, total body clearance at steady state; C<sub>min</sub>, minimum serum concentration (trough level); SD, standard deviation; t<sub>1/2</sub>, half-life.

**Dades sobre estudis farmacocinètics-farmacodinàmics (PK/PD) (Taberero et al i Ramanathan, 2008):**

La semivida dels anticossos monoclonals acostuma a ser llarga. En el cas de cetuximab, la dosi òptima es basava en aquella que permetés maximitzar l'activitat tumoral de l'anticòs a través de la saturació dels receptors EGFR, segons els resultats que s'havia observat in vitro. In vivo en canvi, cetuximab està sotmès a processos d'eliminació pels quals s'internalitza el complex lligand-receptor i s'elimina l'anticòs de la circulació. Per tant, la saturació de les vies d'aclariment sistèmic de l'anticòs pot donar-se a una concentració sèrica prou elevada de cetuximab.

Les dades farmacocinètiques de cetuximab provenen de 19 estudis en pacients amb tumors sòlids, que habitualment havien rebut línies prèvies de tractament. La dosi única de cetuximab entre 5-500 mg/m<sup>2</sup> va mostrar un comportament lineal amb la dosi, tant per la C<sub>màx</sub> com per l'àrea sota la corba (AUC). L'exposició a cetuximab era previsible a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> i superiors. Es van observar comportaments lineals dependents de la dosi tant en la semivida d'eliminació (t<sub>1/2</sub>) com en l'aclariment total (CL), però a dosis més baixes. Amb la dosi aprovada, els valors d'aclariment van ser constants (0.02l/h/m<sup>2</sup>) demostrant una farmacocinètica previsible en aquest rang de dosi. A la dosi recomanada 400 mg/m<sup>2</sup> com a

dosi de càrrega i 250 mg/m<sup>2</sup> setmanal posteriorment) la semivida de cetuximab és aproximadament de 112 hores.

Els estudis de dosis múltiples han demostrat que els paràmetres farmacocinètics (CL, AUC, t<sub>1/2</sub> i volum de distribució) eren similars als obtinguts amb una única dosi. Aquests romanien estables fins després de quatre dosis de l'esquema aprovat.

Tampoc s'ha detectat variabilitat en el comportament PK/PD els diferents subgrups de pacients.

Diversos estudis d'escalada de dosi han confirmat que el comportament dels paràmetres PK/PD era similar al observat prèviament i que la C<sub>min</sub> augmentava linearament amb la dosi.

El perfil farmacodinàmic del fàrmac tampoc difereix amb els dos esquemes d'administració.

En base a aquests estudis, sembla que es demostra la equivalència PK/PD de les pautes setmanals i bisetmanals de cetuximab. Malgrat això, manquen estudis que demostrin l'equivalència a nivell d'eficàcia.

En aquest sentit, la pauta quinzenal de cetuximab s'ha avaluat en CCRm en l'estudi de Pfeiffer et al:

**Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, et al. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007; 46:697-701. (Danish study)**

**Disseny:** estudi fase II, no aleatoritzat, per avaluar la seguretat i eficàcia de la pauta bisetmanal de cetuximab en combinació amb irinotecà com a tractament de segona o posteriors línies en pacients amb CCRm

**Núm de pacients:** 40 Pacients amb CCRm.

**Criteria d'inclusió:** pacients amb amb CCRm histològicament confirmat que havien rebut tractament previ amb 5FU, irinotecà i oxaliplatí independentment de l'estat EGFR.

**Tractament:**

- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> com a dosi de càrrega i 250 mg/m<sup>2</sup> setmanal posteriorment + irinotecà (180 mg/m<sup>2</sup> c/14 dies)
- A partir de la setmana 3: irinotecà + Cetuximab bisetmanal (500 mg/m<sup>2</sup>)

El tractament es mantenia fins a progressió o toxicitat inacceptable.

Aquests resultats es van comparar amb els obtinguts en els pacients que van rebre l'esquema habitual de cetuximab (n=65).

**Resultats:**

L'edat mitjana dels pacients va ser 61 anys. El tractament va ser ben tolerat, amb un perfil de seguretat similar a l'observat amb la pauta setmanal.

La durada del tractament, el temps fins a la progressió i la SG van ser similars entre ambdós grups, conclouent la seva similar eficàcia i seguretat.

Segons contempla Taberner et al, en comparar els resultats d'eficàcia assolits amb l'administració bisetmanal (Pfeiffer et al) amb els provinents de tres estudis amb la pauta setmanal (BOND, MABEL i el mateix DANISH study), s'observen que no hi ha diferències entre ells, com s'indica a la següent taula:

Parameter	Cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup> weekly <sup>a</sup>			Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> every 2 weeks <sup>b</sup>
	BOND (n = 329) [4]	MABEL (n = 1,147) [31]	Danish study (n = 65) [32]	Danish study (n = 40) [32]
Response rate (%)	22.9	20	20	22
Median TTP (mos)	4.1	NR	5.4	4.8
Median OS (mos)	8.6	9.2	10.4	9.8

The main irinotecan regimens were 180 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks and 350 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (see text for details).  
<sup>a</sup>Preceded by an initial dose of 400 mg/m<sup>2</sup> (according to the approved dosing regimen).  
<sup>b</sup>The first course is infused in 120 minutes followed 1 hour later by irinotecan at a dose of 180 mg/m<sup>2</sup> as a 30-minute infusion. Subsequent courses of cetuximab are infused over 60 minutes, immediately followed by irinotecan, resulting in a total treatment time of only 90 minutes.  
 Abbreviations: BOND, the Bowel Oncology with Cetuximab Antibody study; MABEL, the Monoclonal Antibody Erbitux in a European Pre-License study; NR, not reported; OS, overall survival; TTP, time to progression.

## 6.1- Seguretat

Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents observats a l'estudi de Fury et al es descriuen a continuació:

Esdeveniment advers	GpA (%)	GpB (%)
Rash	77	79
Fatiga	63	79
Hipomagnesèmia	34	50
Reaccions d'hipersensibilitat (grau 3-4)	8%	

Tanmateix, Taberero et al, va comparar el perfil de seguretat (EA grau 3-4) reportat en pacients amb CCRm amb els esquemes d'irinotecan en combinació amb la pauta setmanal de cetuximab (BOND, MABEL i el mateix DANISH study) vs la bisetmanal, segons s'inclou a la següent taula:

Adverse event	Cetuximab 250 mg/m <sup>2</sup> weekly (%)			Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> every 2 weeks (%)
	BOND <sup>a</sup> (n = 327) [4]	MABEL (n = 1,147) [31]	Danish study (n = 65) [32]	Danish study (n = 40) [32]
Diarhea	21	20	10	8
Skin or nail toxicity	9 <sup>b</sup>	19 <sup>c</sup>	11	9
Fatigue/asthenia	14	8	8	5
Neutropenia	9	10	4	8
Infusion-related reactions	0	2	5	0

Based on the adverse events presented for [32].  
The main irinotecan regimens were as 180 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks and 350 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (see text for details).  
<sup>a</sup>Related to treatment.  
<sup>b</sup>Acne-like rash only.  
<sup>c</sup>Skin and subcutaneous tissue disorders.  
Abbreviations: BOND, the Bowel Oncology with Cetuximab Antibody study; MABEL, the Monoclonal Antibody Erbitux in a European Pre-License study.

En aquest sentit, sembla que el perfil d'EA és similar al ja conegut pel fàrmac.

## 7. ÀREA ECONÒMICA

### 7.1- Cost tractament i cost incremental

	CETUXIMAB quinzenal	CETUXIMAB setmanal
Preu unitari (Preu facturació nomenclator)	184,99 € (100mg)	184,99 € (100mg)
Posologia	500mg/m <sup>2</sup> quinzenal	Dosis càrrega 400mg/m <sup>2</sup> + 250mg/m <sup>2</sup> setmanal
Cost/cicle	850 mg=1665€	680 mg=1295€ x dosi càrrega 425 mg=925€ x dosi manteniment
Cost tractament complet **	6660 €	7770€
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència	-	1110 €

Tenint en compte una superfície corporal de 1,7m<sup>2</sup>

\*\*Als pacients tractats a l'estudi de Fury et al. amb Cetuximab en monoteràpia se'ls va administrar una mediana de 4 cicles de dues setmanes (=4 dosis de Cetuximab bisetmanal)

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

- EMEA. Scientific Discussion (Module 8B of the EPAR).
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Erbitux (cetuximab). Clinical NDA Review. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))
- Fury M, Sherman E, Lisa E. A randomized phase II study of cetuximab (C) every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m<sup>2</sup> for patients (Pts) with recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5563)
- Tabernero J, Cervantes A, Martinelli E, et al. Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w): a phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2006; 24(18 suppl):142s.
- Tabernero J, Cervantes A, Pfeiffer P. Administration of Cetuximab Every 2 Weeks in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: An Effective, More Convenient Alternative to Weekly Administration? The Oncologist 2008;13:113–119
- Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, et al. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. Acta Oncol 2007; 46:697-701.
- Ramanathan R. Alternative Dosing Schedules for Cetuximab: A Role for Biweekly Administration. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 7, No. 6, 364-368, 2008;
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337–345.
- Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J et al. MABEL—A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in irinotecan resistant metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2006;24(18 suppl):158s.