



## Cetuximab en cáncer de cabeza y cuello

### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial:	Erbitux <sup>®</sup>
Presentaciones:	E/1 vial 100mg/50ml
Laboratorio:	Merck Farma y Química
Precio adquisición:	PVL+IVA: €
Grupo Terapéutico:	L01XC: Otros citostáticos: Anticuerpos monoclonales

### 2.- Solicitud:

Dr. García García. Adjunto Sº Oncología Médica. Fecha de solicitud: 27 Julio 2006.

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

En combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

*En combinación con radioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado. (Indicación solicitada)*

#### Mecanismo de acción:

El cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es 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/metástasis celular.

El cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que conllevaría una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular.

También dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC).

Efectos farmacodinámicos: inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células tumorales humanas que expresan EGFR. También inhibe la expresión de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales.

#### Posología:

La dosis inicial recomendada es de 400mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, seguida de dosis de 250mg/m<sup>2</sup> semanales mientras dura la radioterapia.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos.

En pacientes ancianos se observó un incremento en la incidencia de disnea. No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada.

#### Farmacocinética:

Las perfusiones intravenosas de cetuximab presentaron una farmacocinética dosis-dependiente a dosis semanales de 5 a 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

- Metabolismo: Se han descrito diversas vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas ellas implican la biodegradación del anticuerpo en moléculas de menor tamaño, esto es, pequeños péptidos o aminoácidos.

- Eliminación: La semivida de eliminación de cetuximab es prolongada, con unos valores que oscilan entre 70 y 100 horas a la dosis establecida.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- La farmacocinética no se ve influenciada por la raza, la edad, el sexo, la función renal o hepática. Hasta la fecha solo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica  $\leq$  1,5 veces, transaminasas  $\leq$  5 veces y bilirrubina  $\leq$  1,5 veces el límite superior de la normalidad).

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

La combinación de radioterapia (RT) y cetuximab es más eficaz que la RT sola tanto en el control locorregional de la enfermedad como en la supervivencia.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

**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**

**Diseño:** Se trata de 1 estudio internacional fase III, randomizado, abierto, de evaluación ciega

**Población:** En total se incluyeron 424 pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado (estadío III-IV). Los pacientes no podían haber tenido cáncer ni haber recibido ningún tratamiento de QT 3 años antes. Los pacientes se estratificaron según el índice de Karnofsky, el estadío T del tumor, la afectación ganglionar (N) y el régimen de fraccionamiento de la radioterapia recibida.

Los 2 grupos estuvieron bien balanceados respecto a estas y otras características.

**Objetivo principal:** Duración del control locorregional. Como secundarios se evaluarán la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y seguridad.

**Variable principal:** Tiempo hasta progresión locorregional documentada, metástasis distante documentada o tumor secundario.

**Resultados:**

ESTUDIO Bonner JA et al.					
Variable	RT+Cetux (n=213)	RT (n=211)	Diferencias		
			HR/RR/OR	p	NNT
Control locorregional de la enfermedad					
Tiempo a progresión (meses)	24.4	14.9	0.68 (0.52-0.89)	0.005	
% pac. con control lococorr. a 1 año	63%	55%			
% pac. con control lococorr. a 2 años	50%	41%			
% pac. con control lococorr. a 3 años	47%	34%	13%	<0.01	8
Supervivencia					
Mediana (meses) a 54 meses	49.0	29.3	0.74 (0.57-0.97)	0.03	
Tasa supervivencia a 2 años	62%	55%			
Tasa supervivencia a 3 años	55%	45%		0.05	10
Supervivencia libre de progresión					
Mediana (meses) a 54 meses	17.1	12.4	0.70 (0.54-0.90)	0.006	
Tasa supervivencia a 2 años	46%	37%			
Tasa supervivencia a 3 años	42%	31%		0.04	9
Tasa de respuesta					
RC+RP	74%	64%	0.57 (0.36-0.90)	0.02	

**Seguridad:**

No hubo diferencias entre los brazos a excepción de mayor tasa de reacciones de tipo rash-acneiforme en el brazo de cetuximab, al igual que reacciones adversas relacionadas con la infusión

**Conclusiones:**

La adición de cetuximab a la radioterapia mejora los resultados de eficacia con una seguridad aceptable. Sin embargo, el brazo comparador (RT sola) no es el tratamiento estándar actual. Actualmente se emplea QT+RT basada en Cis Pt, y en muchos casos se emplean esquemas de CisPt+5FU o más un taxano, por lo que para extraer conclusiones claras que puedan posicionar la práctica clínica habitual sería necesario un estudio de comparación directa entre estas opciones.

## 5. Evaluación de la seguridad

En el estudio de Bonner JA et analizado, las principales RA fueron:

**Table 4. Adverse Events.\***

Adverse Event	Radiotherapy Alone (N= 212)		Radiotherapy plus Cetuximab (N= 208)		P Value†	
	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5
	<i>percent of patients</i>					
Mucositis	94	52	93	56	0.84	0.44
Acneiform rash	10	1	87	17	<0.001	<0.001
Radiation dermatitis	90	18	86	23	0.24	0.27
Weight loss	72	7	84	11	0.005	0.12
Xerostomia	71	3	72	5	0.83	0.32
Dysphagia	63	30	65	26	0.68	0.45
Asthenia	49	5	56	4	0.17	0.64
Nausea	37	2	49	2	0.02	1.00
Constipation	30	5	35	5	0.35	1.00
Taste perversion	28	0	29	0	0.83	—
Vomiting	23	4	29	2	0.18	0.42
Pain	28	7	28	6	1.00	0.84
Anorexia	23	2	27	2	0.26	1.00
Fever	13	1	26	1	0.001	1.00
Pharyngitis	19	4	26	3	0.10	0.80
Dehydration	19	8	25	6	0.16	0.57
Oral candidiasis	22	0	20	0	0.63	—
Coughing	19	0	20	<1	1.00	0.50
Voice alteration	22	0	19	2	0.47	0.06
Diarrhea	13	1	19	2	0.11	0.50
Headache	8	<1	19	<1	0.001	1.00
Pruritus	4	0	16	0	<0.001	—
Infusion reaction	2	0	15	3	<0.001	0.01
Insomnia	14	0	15	0	0.89	—
Dyspepsia	9	1	14	0	0.13	0.50
Increased sputum	15	1	13	<1	0.78	0.62
Infection	9	1	13	1	0.28	1.00
Anxiety	9	1	11	<1	0.75	1.00
Chills	5	0	11	0	0.03	—
Anemia	13	6	3	1	<0.001	0.006

\* Adverse events that occurred in at least 10 percent of patients in either treatment group are shown, regardless of cause.

† P values were determined with the use of Fisher's exact test.

Las reacciones adversas comunicadas previamente se agrupaban principalmente en:

- **Inmunológico:** (1-10%): (R. Hipersensibilidad), en el 5% de los pacientes; alrededor de la mitad de éstas son graves. Las reacciones leves o moderadas (grado 1 ó 2) incluyen síntomas como: fiebre, escalofríos, náuseas, erupciones exantemáticas o disnea. Las reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, e incluyen la aparición rápida de obstrucción de las vías aéreas (espasmo bronquial, estridor, ronquera, dificultad para hablar, urticaria, y/o hipotensión).
- **Respiratorios, torácicos y mediastínicos:** (>10%): Disnea (25%) en estadios terminales de cáncer colorrectal. En pacientes ancianos y en pacientes con estado funcional disminuido o trastornos pulmonares previos, se observó un incremento en la incidencia de disnea, en algunas ocasiones grave.
- **Piel y del tejido subcutáneo:** (>10%): Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; aproximadamente el 15% de éstas son graves. Se manifiestan principalmente como acné y/o, con menor frecuencia, trastornos ungueales (ej. paroniquia). La mayor parte de reacciones cutáneas aparecen durante la primera semana de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados. Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal.

## 6.- Area económica

El tratamiento supuestamente sería de 8 semanas

Esquema	Coste total 8 semanas	Diferencia
CisPlatino 100mg/m <sup>2</sup> d1	12.60 €	
CisP100mg/m <sup>2</sup> d1+5FU1000mg/m <sup>2</sup> d1:5, c/21d	200 €	
PaclTx175mg/m <sup>2</sup> d1+CisP100mg/m <sup>2</sup> d1+ 5FU 1000g/m <sup>2</sup> d2:6, c/21d	1000 €	
Cetuximab 400mg-250mg/m <sup>2</sup>	8600 €	7600-8587.4 €
Radioterapia+Cetuximab	15800€	14800- 14787.4 €

## 7.- Conclusiones

- Cetuximab junto a RT ha demostrado su mayor eficacia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello que la RT sola, en pacientes con estadio avanzado.
- La RT sola no constituye el tratamiento estándar, por lo que los resultados no son extrapolables para posicionarlo respecto a la quimiorradioterapia actualmente empleada.
- Su coste es elevado
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía, tal y como restringe el propio solicitante para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, junto a RT y en pacientes en estadio avanzado cuando el tratamiento de QT+RT previsto con CisPt esté contraindicado o se inicie y deba suspenderse por toxicidad, y no pudiendo emplear otra QT, quedase el paciente supeditado a RT sola.

## 8.- Bibliografía

1. 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.
2. Harari P and Huang S. Radiation combined with EGFR signal inhibitors: Head and neck cancer focus. Semin Radiat Oncol 2006;16:38-44.