



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Medicamento</b>	: Cetuximab 100mg/20ml inyectable
<b>Indicación/Condición Clínica</b>	: Cáncer de colon metastásico

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

#### – Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA):<sup>1</sup>

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal, mutación K-Ras negativa (de tipo nativo), con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico según lo determinado por las pruebas aprobadas por la FDA para este uso.  
En combinación con FOLFIRI como tratamiento de primera línea.  
En combinación con irinotecán en pacientes que son refractarios a quimioterapia basada en irinotecán.  
Como agente único en pacientes que han fracasado con la quimioterapia a base de oxaliplatino e irinotecán o quienes son intolerantes a irinotecán.

European Medicines Agency (EMA)<sup>2</sup>

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor epidérmico del factor de crecimiento (EGFR), con gen K-RAS de tipo nativo  
En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.  
En primera línea en combinación con FOLFOX.  
En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleran irinotecán.

#### – Dosis y administración:

- Dosis de carga inicial: 400mg/m<sup>2</sup> infundido durante 120 minutos
- Dosis de mantenimiento: 250mg/m<sup>2</sup> infundido durante 60 minutos semanalmente hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable<sup>1,2</sup>  
Nota: Si se administra en combinación con FOLFIRI (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina), completar cetuximab en infusión 1 hora antes de FOLFIRI.

<sup>1</sup> Food and Drug Administration (FDA). ERBITUX® (Cetuximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>2</sup> European Medicines Agency (EMA). ERBITUX® (Cetuximab) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



## 2.1 EFICACIA

### Cetuximab en combinación con quimioterapia

- Estudio COIN. (2011).<sup>3</sup> Es un estudio aleatorizado, abierto de 3 brazos. Se seleccionaron 2445 pacientes con cáncer colorrectal irreseccable metastásico o locorregional que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Se compararon oxiplatino más fluoropirimidinas (5-fluorouracilo/ácido folínico en perfusión [OxMdG] o capecitabina [XELOX]) en combinación con cetuximab frente al mismo régimen de quimioterapia solo. El tercer brazo experimental utilizó un régimen intermitente de OxMdG o XELOX sin cetuximab. No se presentaron los datos del régimen de XELOX ni del tercer grupo experimental en el estudio.

Se analizaron de forma retrospectiva muestras tumorales de aproximadamente el 81% de los pacientes en busca de la expresión del gen K-RAS, de los cuales el 55% tenían el gen K-RAS de tipo nativo. De éstos, 362 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (117 pacientes OxMdG y 245 pacientes XELOX) y 367 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (127 pacientes OxMdG y 240 pacientes XELOX). De la población con el gen K-RAS mutado, 297 pacientes recibieron cetuximab y oxaliplatino más fluoropirimidinas (101 pacientes OxMdG y 196 pacientes XELOX) y 268 pacientes recibieron oxaliplatino más fluoropirimidinas solamente (78 pacientes OxMdG y 190 pacientes XELOX).

La mediana de seguimiento fue de 23 meses para el grupo de cetuximab y 21 meses para el control. Los resultados del estudio en pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo fueron los siguientes.

- La mediana de supervivencia global fue 17 meses en el grupo de quimioterapia sola versus 17.9 meses en el grupo de cetuximab mas quimioterapia (HR 1.04, IC95% 0.87-1.23, p=0.67) (no significativo).
  - La mediana de supervivencia libre de progresión fue 8.6 meses en ambos grupos (HR 0.96, IC 95% 0.82-1.12, p=0.60) (no significativo).
  - La tasa de respuesta global fue 57% con quimioterapia sola y 64% con cetuximab mas quimioterapia (p=0.049, NNT 15).
- Estudio NORDIC VII<sup>4</sup> (2008). Es un estudio aleatorizado, abierto de fase III, donde 571 pacientes (edad media 62 años) sin tratamiento previo para el cáncer colorrectal metastásico fueron asignados al azar a uno de tres tratamientos:
    - FLOX solo: Oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> en el día 1 más fluorouracilo 500mg/m<sup>2</sup> en bolo más ácido folínico 60mg/m<sup>2</sup> en bolo en los días 1 y 2 (brazo A).
    - Cetuximab más FLOX: Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> en la semana 1 seguido de 250mg/m<sup>2</sup> una vez por semana más FLOX (brazo B).
    - Cetuximab continuo más FLOX intermitente: Cetuximab más FLOX durante 16 semanas, y luego se reinstauró por la progresión de la enfermedad (brazo C)

<sup>3</sup> Maughan T, Adams R, Smith Ch, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. Lancet.2011 June 18; 377(9783):2103-2114.

<sup>4</sup> Kjell Magne Tveit, Tormod Guren, Bengt Glimelius, Per Pfeiffer. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. J Clin Oncol 30:1755-1762.



Las mutaciones del gen K-RAS fueron encontrados en el 39% de los tumores primarios y la frecuencia y distribución de mutaciones fueron similares en los tres grupos (37%, 43% y 37% respectivamente), las mutaciones BRAF estuvieron presentes en el 12% de los tumores primarios (13%, 13% y 10% respectivamente). No hubo diferencia significativa entre los brazos para la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores con mutación K-RAS o con K-RAS no mutado.

- La supervivencia global fueron casi idénticos en los tres grupos (20.4, 19.7, y 20.3 meses respectivamente).

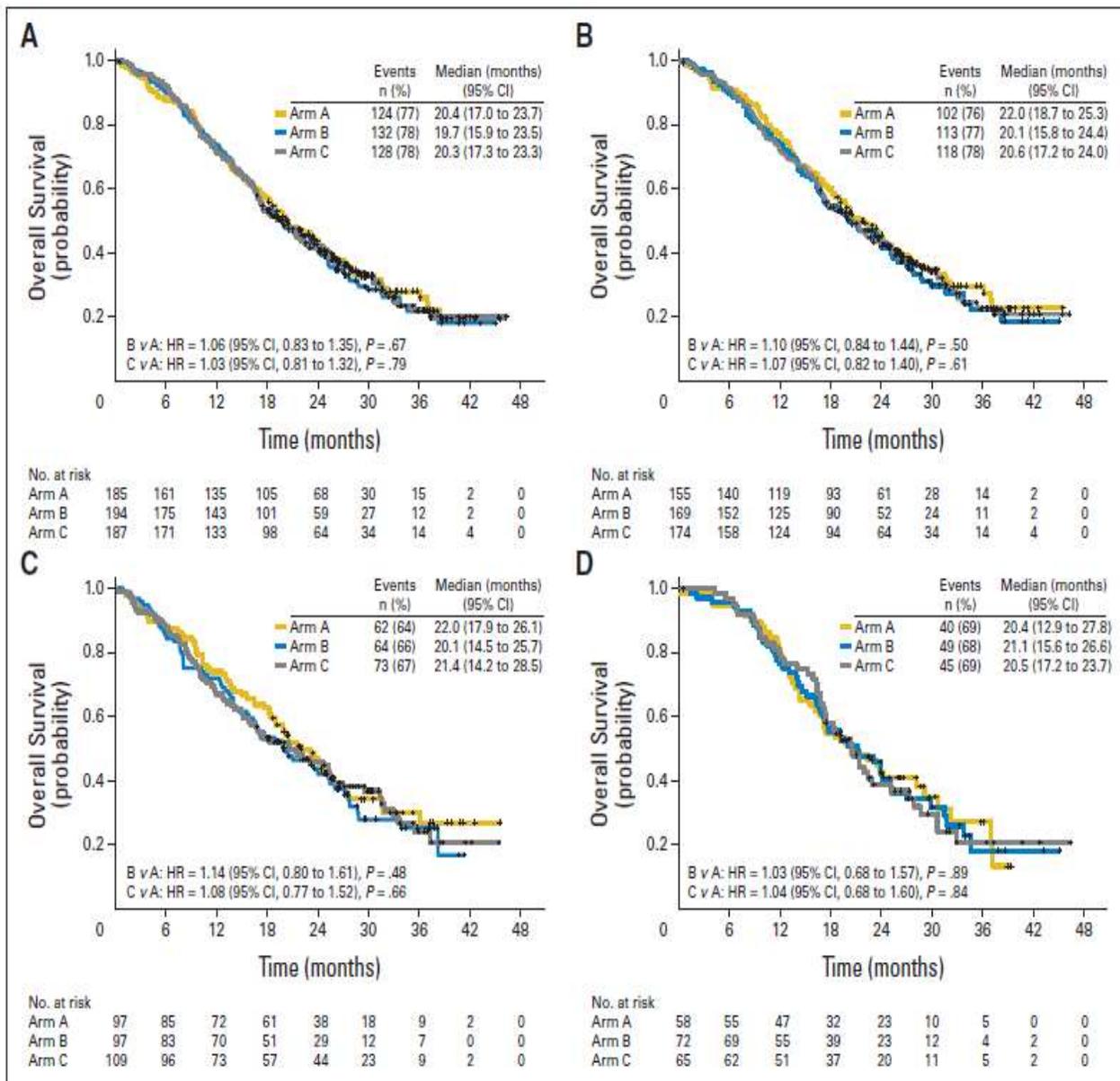


Fig 3. Overall survival for (A) intention-to-treat, (B) KRAS, (C) KRAS wild-type, and (D) KRAS mutant populations. HR, hazard ratio.



- La mediana supervivencia libre de progresión fueron 7.9, 8.3 y 7.3 meses para los tres grupos respectivamente.

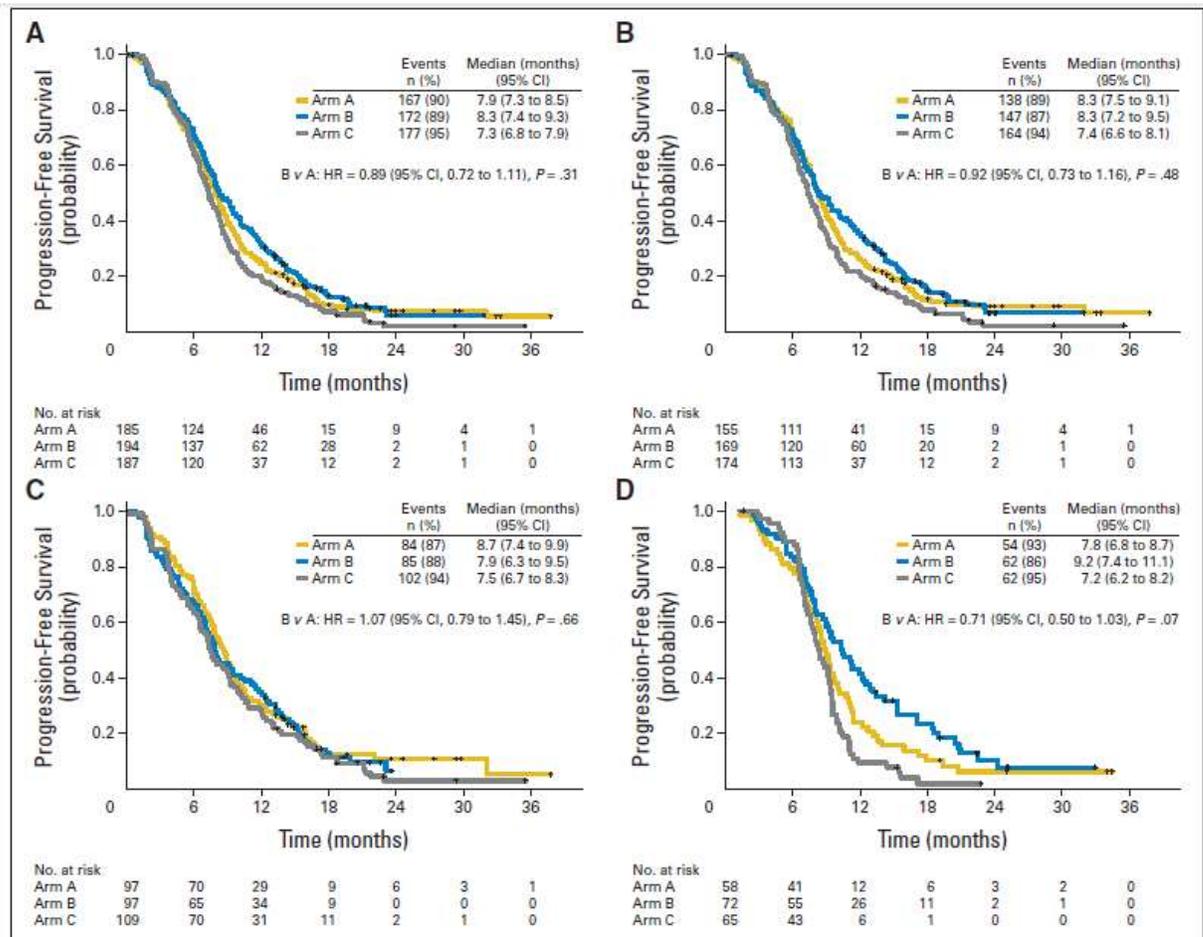


Fig 2. Progression-free survival for (A) intention-to-treat, (B) KRAS, (C) KRAS wild-type, and (D) KRAS mutant populations. HR, hazard ratio.

- La tasa de respuesta confirmada fueron 41%, 49% y 47% respectivamente.

**Table 2. Overall Response and R0 Resection Rates**

Rate	Total No. of Patients	ITT Population		Arm A		Arm B		Arm C		Arm B v Arm A		P
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	OR	95% CI	
Confirmed overall response rate, population												
ITT	566	257	45	76	41	94	49	87	47	1.35	0.90 to 2.02	.15
KRAS	498	232	47	69	45	90	47	83	48	1.12	0.72 to 1.74	.61
Wild type	303	147	49	46	47	45	46	56	51	0.96	0.55 to 1.69	.89
Mutant	195	85	44	23	40	35	49	27	42	1.44	0.72 to 2.90	.31
Codon 12	152	64	42	17	40	28	47	19	37	1.32	0.60 to 2.96	.49
Codon 13	43	21	49	6	38	7	54	8	57	1.95	0.44 to 8.61	.38
BRAF	457	210	46	64	44	75	47	71	46			
Wild type	402	199	50	60	47	72	52	67	49			
Mutant	55	11	20	4	21	3	15	4	25			
R0 resection rate, population												
ITT	566	46	8	14	8	22	11	10	5	1.56	0.77 to 3.16	.21
KRAS	498	45	9	14	9	21	11	10	5			
Wild type	303	32	10	13	10	14	10	5	5			
Mutant	195	13	6	1	7	7	10	5	5			

Abbreviations: ITT, intention to treat; OR, odds ratio.



- Bokemeyer C, et al. (2009).<sup>5</sup> En este ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, se comparó la combinación de cetuximab y oxaliplatino más 5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX4) en perfusión continua (169 pacientes) frente a la misma quimioterapia sola (168 pacientes). La proporción de pacientes con tumores con el gen K-RAS de tipo nativo de la población de pacientes evaluable en cuanto al estado del gen K-RAS fue del 57%.

**Table 2. Efficacy Data in the ITT and KRAS Populations**

Characteristic	ITT Population (n = 337)				KRAS Population (n = 233)				KRAS Wild Type (n = 134)				KRAS Mutant (n = 99)			
	FOLFOX-4 (n = 168)		Cetuximab + FOLFOX-4 (n = 169)		FOLFOX-4 (n = 120)		Cetuximab + FOLFOX-4 (n = 113)		FOLFOX-4 (n = 73)		Cetuximab + FOLFOX-4 (n = 61)		FOLFOX-4 (n = 47)		Cetuximab + FOLFOX-4 (n = 52)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
<b>Best overall response*</b>																
Complete response	1	0.6	2	1	3	3	2	2	1	1	2	3	2	4	0	
Partial response	59	35	75	44	47	39	52	46	26	36	35	57	21	45	17	33
Stable disease	76	45	67	40	47	39	46	41	30	41	19	31	17	36	27	52
Progressive disease	21	13	18	11	17	14	10	9	12	16	3	5	5	11	7	13
Not assessable	11	7	7	4	6	5	3	3	4	5	2	3	2	4	1	2
<b>Best overall response rate†, %</b>																
All patients	36		46		42		48		37		61		49		33	
95% CI	29-44		38-53		33-51		38-57		26-49		47-73		34-64		20-47	
Odds ratio	1.516				1.312				2.544				0.507			
95% CI	0.975-2.355				0.779-2.208				1.238-5.227				0.223-1.150			
P (stratified CMH test)	.064				.307				.011				.106			
<b>Disease control rate†, %</b>																
All patients	81		85		81		89		78		92		85		85	
95% CI	74-87		79-90		73-87		81-94		67-87		82-97		72-94		72-93	
<b>PFS time, months</b>																
Median	7.2		7.2		7.2		7.3		7.2		7.7		8.6		5.5	
95% CI	6.0-7.8		5.6-7.7		6.0-7.9		5.6-8.1		5.6-7.4		7.1-12.0		6.5-9.5		4.0-7.4	
Hazard ratio	0.931				0.928				0.570				1.830			
95% CI	0.705-1.230				0.665-1.295				0.358-0.907				1.095-3.056			
P (log-rank test)	.6170				.6609				.0163				.0192			
<b>PFS rates, %</b>																
3 months	85		83		82		86		78		93		87		78	
95% CI	79-90		78-89		75-89		80-93		69-88		87-100		77-97		67-90	
6 months	59		53		60		54		54		66		69		39	
95% CI	51-68		45-61		50-69		44-64		42-66		53-79		54-83		25-54	
9 months	34		34		33		35		27		47		42		20	
95% CI	26-43		26-43		23-43		25-45		15-39		33-62		24-61		7-33	
12 months	12		24		13		20		13		30		14		6	
95% CI	3-20		15-33		4-23		8-32		2-24		10-49		0-30		0-16	

NOTE. P < 0.05 for bold values.  
 Abbreviations: ITT, intention to treat; FOLFOX-4, oxaliplatin, leucovorin, and fluorouracil; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; PFS, progression-free survival.  
 \*As assessed by independent review. Best overall response on the ITT population was based on data available at the a priori fixed time of the confirmatory analysis.  
 †Complete response + partial response.  
 ‡Complete response + partial response + stable disease.

- Van Cutsem E, et al (2009)<sup>6</sup>, realizaron un ensayo aleatorizado, abierto, sin el análisis por intención de tratar. 1217 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con EGFR-positivo con metástasis no resecable no tratados previamente fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina) ya sea solo o en combinación con cetuximab.

<sup>5</sup> Van Cutsem E. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27:663-671.

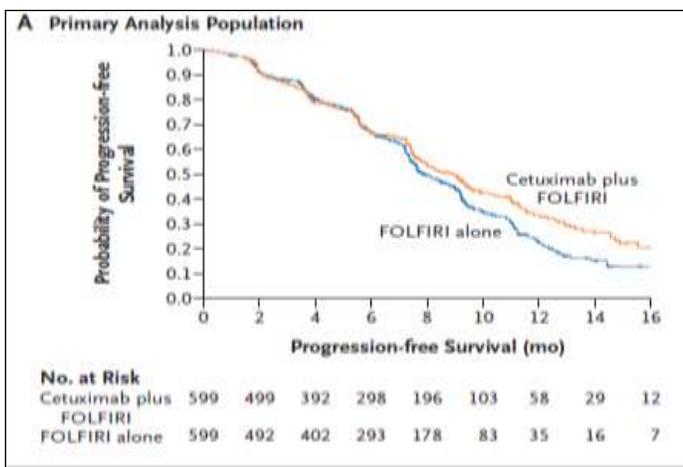
<sup>6</sup> Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Kohne, M.D., Erika Hitre, M.D., et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.



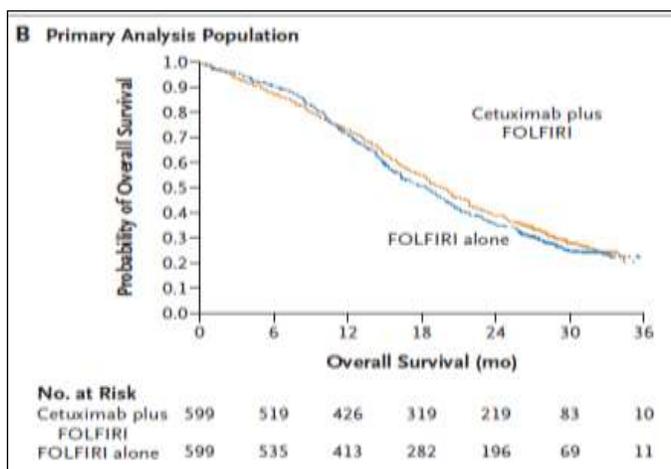
- La mediana de seguimiento fue 29,9 meses.
- 540 pacientes presentaron el estado de mutación K-RAS.  
64,4% tenían K-RAS de tipo nativo.  
35,6% tenían el gen K-RAS mutado.

Comparando cetuximab más FOLFIRI vs FOLFIRI solo.

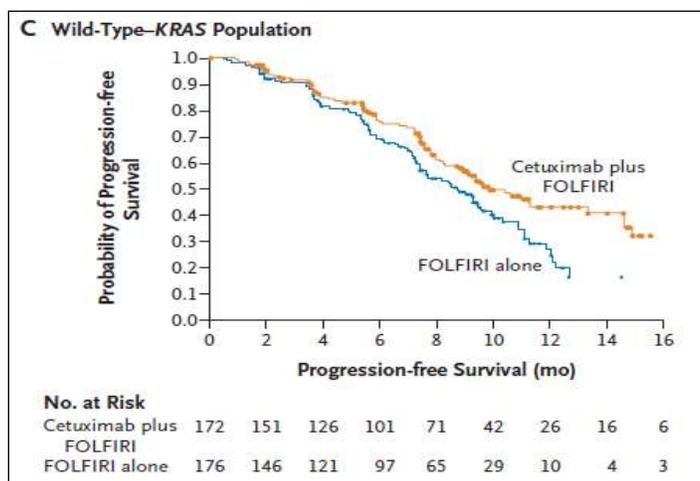
- El gráfico A muestra la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los 1198 pacientes del análisis primario de la población. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 8.9 meses vs 8 meses, respectivamente (HR 0.85, IC95% 0.72 a 0.99; p=0.048).



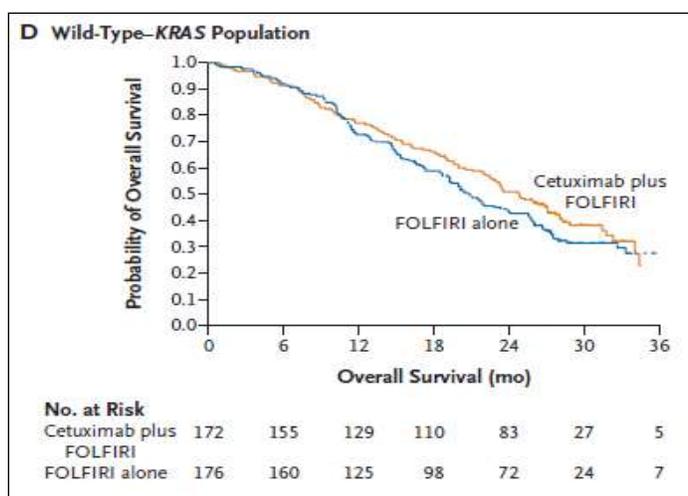
- El gráfico B muestra la supervivencia global (SG) entre los 1198 pacientes del análisis primario de la población. La supervivencia global fue 19,9 meses frente a 18,6 meses (HR 0.93; IC95% 0.81 a 1.07; p=0.31) (no significativo).



- El gráfico C muestra la SLP entre los 348 pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo. La mediana de SLP en el grupo de FOLFIRI con cetuximab fue de 9,9 meses (IC95%, 8,7 a 14,6), en comparación con 8,7 meses (IC95%, 7,4 a 9,9) en el grupo de FOLFIRI (HR 0,68 IC95%, 0,50 a 0,94; p=0,02).



- El gráfico D muestra la supervivencia global entre los 348 pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo. La mediana de supervivencia global en el grupo FOLFIRI con cetuximab fue de 24,9 meses (95% IC, 22,2 a 27,8), en comparación con 21.0 meses (95% IC, 19,2 a 25,7) en el grupo de FOLFIRI. HR 0,84 (95% CI, 0,64 a 1,11).



- Las tasas de respuesta:  
46,9% vs 38,7% global ( $p=0,004$ , NNT 13).  
59,3% vs 43,2% en el subgrupo de pacientes con tumores K-RAS de tipo nativo ( $p<0,05$ , NNT 7).  
36,2% vs 40,2% en el subgrupo de pacientes con tumores K-RAS mutado (no significativo).
- No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión en general en pacientes con mutación K-RAS.



- Estudio EPIC (2008)<sup>7</sup> (estudio pivotal). Es un estudio multicentrico, aleatorizado, abierto de fase III. 1298 pacientes entre 21-90 años con cáncer colorrectal metastásico EGFR-positivo quienes fracasaron a la terapia de primera línea con fluoropirimidina más oxaliplatino fueron aleatorizados a cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> en el día 1 seguido por cetuximab 250mg/m<sup>2</sup> semanalmente más irinotecan 350mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas versus irinotecan 350mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Comparando cetuximab más irinotecan versus irinotecan solo.
  - La mediana de supervivencia global fue similar entre los tratamientos: 10,7 meses y 10,0 meses, respectivamente (HR 0,975 IC95%, 0,854 a 1,114, p=0.71). Esta falta de diferencia puede haber sido debido a la terapia post-ensayo: el 46.9% de los pacientes asignados a irinotecan recibieron cetuximab después del estudio. (87,2% de estos en combinación con irinotecan).
  - La mediana de supervivencia libre de progresión fue 4 meses vs 2,6 meses, (HR 0.692; IC95%, 0,617 a 0,776; p≤0.0001).
  - Cetuximab más irinotecan se asoció con mejoras en las puntuaciones de calidad de vida.
  
- Cunningham D. (2004)<sup>8</sup> Es un estudio aleatorizado, abierto. 329 pacientes con enfermedad colorrectal metastásica que progresaron dentro de los 3 meses a la quimioterapia basada de irinotecan fueron asignados a monoterapia con cetuximab vs cetuximab más irinotecan. Comparando la monoterapia con cetuximab vs cetuximab mas irinotecan.
  - La tasa de respuesta fue 10.8% vs 22.9% (p=0.007, NNT 9)
  - La mediana del tiempo hasta la progresión fue 1.5 meses vs 4.1 meses (p<0.001).
  - La mediana de supervivencia fue 6.9 meses vs 8.6 meses.
  
- El estudio alemán KRK-0306 de fase III (2012)<sup>9</sup> comparó la eficacia del tratamiento con irinotecan, fluorouracilo y leucovorina (FOLFIRI) mas cetuximab vs FOLFIRI mas bevacizumab como terapia de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores K-RAS mutado. De 336 pacientes asignados al azar, 96 pacientes fueron incluidos en el análisis de subgrupos (mediana de edad 65 años, entre 44 a 75 años) con adenocarcinoma colorectal en estadio IV con una mutación del gen K-RAS en el codón 12 ó 13, en el 2008 el estudio fue modificado para incluir solo pacientes con tumores K-RAS de tipo silvestre (es decir, carecen de mutaciones activantes en el codón 12 o 13 del gen K-RAS), ya que se había demostrado que cetuximab no tenían actividad en pacientes con un tumor K-RAS mutado. Este subgrupo de pacientes se evalúa en el presente análisis, mientras que el estudio está en curso para los pacientes con tumores K-RAS de tipo silvestre.

<sup>7</sup> Sobrero A. et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 26:2311-2319.

<sup>8</sup> Cunningham D ; Humblet Y ; Siena S ; Khayat D ; Bleiberg H ; Santoro A ; Bets D ; Mueser M ; Harstrick A ; Verslype C ; Chau I ; Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jul 22; Vol. 351 (4), pp. 337-45.

<sup>9</sup> Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with K-RAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol 2012; 23(7):1693-1699



Todos los pacientes recibieron ciclos de tratamiento bisemanales de FOLFIRI que consisten de irinotecan 180mg/m<sup>2</sup> por vía IV durante 60 a 90 minutos, seguido por ácido folínico 400mg/m<sup>2</sup> por vía IV durante 120 minutos, seguido por 5-fluorouracilo 400mg/m<sup>2</sup> en bolo IV y 2400mg/m<sup>2</sup> IV más de 46 horas. Los pacientes recibieron FOLFIRI más cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> durante 120 minutos, seguido de infusiones semanales de 250mg/m<sup>2</sup> durante 60 minutos o FOLFIRI más bevacizumab 5mg/kg IV durante 90 minutos, seguido de 5mg/kg durante 60 minutos después de 2 semanas, seguido de 5mg/kg durante 30 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad, con una duración media del tratamiento de 3,5 meses y 5,2 meses en los grupos de FOLFIRI más cetuximab y FOLFIRI más bevacizumab respectivamente. La tasa de respuesta objetiva (variable principal) en la población tratada fue del 44% (IC95%, 29% a 59%) en el grupo FOLFIRI más cetuximab en comparación con el 48% (IC95%, 33% a 62%) en el grupo FOLFIRI + bevacizumab (p=0,83). Otros datos de respuesta y la supervivencia se presentan en la siguiente Tabla.

Survival data (ITT: N = 96)	FOLFIRI + cetuximab (N = 50)		FOLFIRI + bevacizumab (N = 46)		P <sup>a</sup>
	Months (95% CI)		Months (95% CI)		
Median progression-free survival	7.5 (5.7–10.4)		8.9 (7.3–11.4)		0.86
Median overall survival	22.7 (18.3–27.0)		18.7 (13.0–24.4)		0.69
Time to progression	9.7 (7.4–11.2)		8.9 (7.3–11.3)		0.81
Time to treatment failure	5.1 (3.3–6.6)		6.3 (5.4–7.2)		0.39
Time to remission	2.8 (1.9–3.0)		2.9 (2.5–3.3)		0.48
Remission duration	7.1 (6.0–11.4)		8.6 (5.2–10.2)		0.87
Response data (AFE: N = 87)	%	N	%	N	P <sup>b</sup>
Overall response rate <sup>c</sup> % (95% CI)	44 (29–59)	18	48 (33–62)	22	0.83
Disease control rate <sup>d</sup> % (95% CI)	90 (81–99)	37	89 (80–98)	41	1.0
Complete response	2	1	2	1	1.0
Partial response	42	17	46	21	0.83
Stable disease	46	19	41	19	0.67
Progressive disease	10	4	11	5	1.0

- En un análisis de las diferentes mutaciones del gen K-RAS, los pacientes con K-RAS codón 13 (n=19) tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva (TRO) en comparación con K-RAS codón 12 (n=77), pero menor supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global más corta (OS).



**Table 4.** Treatment efficacy in different *KRAS* subtypes

	FOLFIRI + cetuximab <i>n</i> = 40	FOLFIRI + bevacizumab <i>n</i> = 37
<b><i>KRAS</i> 12 (<i>N</i> = 77)</b>		
Median progression-free survival (months), 95% CI	9.7 (6.0–13.3)	9.1 (6.9–11.3)
Median overall survival (months), 95% CI	23.7 (19.6–27.7)	21.0 (13.5–28.5)
ORR % ( <i>n/n</i> )	39 (12/31)	43 (16/37)
DCR % ( <i>n/n</i> )	90 (28/31)	89 (33/37)
<b><i>KRAS</i> 13 (<i>N</i> = 19)</b>	<b><i>n</i> = 10</b>	<b><i>n</i> = 9</b>
Median progression-free survival (months), 95% CI	6.2 (3.5–8.9)	7.1 (4.9–9.3)
Median overall survival (months), 95% CI	12.6 (0.0–27.3)	13.6 (10.9–16.4)
ORR % ( <i>n/n</i> )	60 (6/10)	67 (6/9)
DCR % ( <i>n/n</i> )	90 (9/10)	89 (8/9)

### Cetuximab en monoterapia

- Jonker, D. et al. (2007)<sup>10</sup>. (estudio pivotal). Es un estudio aleatorizado, abierto, 572 pacientes con cáncer colorrectal avanzado que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) inmunohistoquímicamente detectable y quienes fueron previamente tratados con fluoropirimidinas, irinotecan, oxaliplatino o tenían contraindicación para el tratamiento con estos fármacos, fueron aleatorizados para recibir cetuximab más el mejor tratamiento de apoyo vs mejor tratamiento de apoyo solo para la mediana de 14,6 meses.
  - Cetuximab fue administrado en una dosis inicial de 400mg/m<sup>2</sup> seguido de 250mg/m<sup>2</sup> semanalmente en infusión.
  - El tratamiento fue continuado hasta la muerte, eventos adversos inaceptables, la progresión del tumor, empeoramiento de los síntomas, o por petición del paciente.

Comparando cetuximab más el mejor cuidado de apoyo vs el mejor cuidado de apoyo.

- Mediana de supervivencia global fue 6,1 meses vs a 4,6 meses (p=0,005)
- Supervivencia a los 6 meses fue 50% vs 33% (NNT 6).
- Supervivencia a los 12 meses fue 21% vs 16% (NNT 20).
- Respuestas parciales fue en 8% (23 pacientes) vs 0% (p<0,001, NNT 13).
- Enfermedad estable fue en el 31,4% vs el 10,9% (p<0,001, NNT 5).
- Acontecimiento adverso de grado ≥ 3 en el 78,5% frente al 59,1% (p<0,001, NNT 5).

Mejora de la supervivencia fuertemente asociada con erupción característica grado ≥ 2 en pacientes tratados con cetuximab (p<0,001).

<sup>10</sup> Jonker D, O'Callaghan Ch, Karapetis Ch, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357:2040-8



## 2.2 SEGURIDAD

- Estudio NORDIC VII<sup>11</sup> (2008). Los eventos adversos reportados en este estudio fueron:

Adverse Event	Any Grade (%)			Grades 3 to 4 (%)		
	Arm A	Arm B	Arm C	Arm A	Arm B	Arm C
Anemia	68	63	69	1	1	2
Leukocytopenia	60	53	56	21	14	17
Neutropenia	76	70	65	47	46	49
Thrombocytopenia	74	59	62	3	4	2
Diarrea	56	69	67	10	17	16
Sensory neuropathy	92	90	91	22	16	14
Motor neuropathy	29	32	34	10	7	5
Nail disorder	13	43	47	1	3	6
Skin/rash	31	94	96	1	22	29
Hypersensitivity/allergic reaction	15	21	22	3	7	6
Fatigue	82	89	89	10	16	11
Nausea	73	64	71	3	4	5
Vomiting	32	34	35	0	3	2
Stomatitis	38	54	53	1	2	2
Fever in absence of infection	16	23	21	1	2	3
Febrile neutropenia	11	13	10	9	13	11
Infection without neutropenia	24	41	47	5	7	10

- Estudio COIN. (2011).<sup>12</sup> Los eventos reportados en este estudio Efectos tóxicos gastrointestinales y de piel grado 3 o 4 fueron aumentados con cetuximab (14 vs 114 y 67 frente a 97 pacientes en el grupo control vs el grupo de cetuximab con tumores K-RAS no mutado respectivamente).

<sup>11</sup> Kjell Magne Tveit, Tormod Guren, Bengt Glimelius, Per Pfeiffer. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *J Clin Oncol* 30:1755-1762.

<sup>12</sup> Maughan T, Adams R, Smith Ch, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*.2011 June 18; 377(9783):2103-2114.



	Arm A			Arm B			p value for A vs B	
	Fluorouracil-based therapy (N=279)	Capecitabine-based therapy (N=536)	p value	Fluorouracil-based therapy (N=281)	Capecitabine-based therapy (N=534)	p value	Fluorouracil-based therapy	Capecitabine-based therapy
Platelet count	7 (3%)	16 (3%)	0.70	7 (2%)	16 (3%)	0.68	0.99	0.99
Haemoglobin	6 (2%)	7 (1%)	0.36	21 (7%)	17 (3%)	0.0058*	0.0033†	0.038†
White blood cell count	28 (10%)	6 (1%)	0.0001*	33 (12%)	3 (1%)	0.0001*	0.52	0.32
Neutrophil count	86 (31%)	21 (4%)	0.0001*	88 (31%)	13 (2%)	0.0001*	0.90	0.17
Nausea	13 (5%)	37 (7%)	0.21	17 (6%)	48 (9%)	0.14	0.58	0.21
Vomiting	10 (4%)	27 (5%)	0.34	18 (6%)	38 (7%)	0.70	0.17	0.16
Diarrhoea	31 (11%)	82 (15%)	0.10	55 (20%)	141 (26%)	0.030†	0.0055†	0.0001†
Hand-foot syndrome	7 (3%)	25 (5%)	0.13	18 (6%)	67 (13%)	0.0064†	0.026†	0.0001†
Nail changes	0	0	-	6 (2%)	11 (2%)	0.94	0.014†	0.00045†
Skin rash	0	1 (<1%)	0.99	56 (20%)	108 (20%)	0.92	0.0001†	0.0001†
Peripheral neuropathy	63 (23%)	86 (16%)	0.022*	38 (14%)	73 (14%)	0.95	0.0053*	0.28
Hypomagnesaemia	0	0	-	16 (6%)	16 (3%)	0.059	0.0001†	0.0001†
Anorexia	12 (4%)	31 (6%)	0.37	28 (10%)	43 (8%)	0.36	0.014†	0.14
Alopecia	1 (<1%)	2 (<1%)	0.99	0	1 (<1%)	0.99	0.32	0.57
Pain	34 (12%)	75 (14%)	0.47	34 (12%)	72 (13%)	0.58	0.98	0.81
Stomatitis	13 (5%)	4 (1%)	0.00040*	27 (10%)	18 (3%)	0.00021*	0.023†	0.0023†
Lethargy	51 (18%)	98 (18%)	0.99	81 (29%)	128 (24%)	0.13	0.0033†	0.023†
Vein pain	0	8 (1%)	0.056	0	3 (1%)	0.56	-	0.13

Data are n (%) or p value. \*More toxic effects in arm A than in arm B, or in patients on fluorouracil-based therapy than on capecitabine-based therapy (p<0.05). †More toxic effects in arm B than arm A, or on capecitabine-based therapy than on fluorouracil-based therapy (p<0.05).

Table 2: Grade 3 or higher toxic effects in all patients randomly assigned to treatment groups, by chemotherapy regimen over entire treatment period

– Van Cutsem, et al (2009)<sup>13</sup>. Los eventos adversos grado 3 o 4 reportados son:

MedDRA Preferred Term†	Cetuximab plus FOLFIRI (N= 600)	FOLFIRI Alone (N= 602)	P Value
	no. (%)		
Any	476 (79.3)	367 (61.0)	<0.001
Neutropenia‡	169 (28.2)	148 (24.6)	0.16
Leukopenia	43 (7.2)	31 (5.1)	0.15
Diarrhea	94 (15.7)	63 (10.5)	0.008
Fatigue	32 (5.3)	28 (4.7)	0.59
Rash	49 (8.2)	0	<0.001
Dermatitis acneiform	32 (5.3)	0	<0.001
Vomiting	28 (4.7)	30 (5.0)	0.80
Special adverse events			
Skin reactions			
All	118 (19.7)	1 (0.2)	<0.001
Acne-like rash	97 (16.2)	0	<0.001
Infusion-related reaction	15 (2.5)	0	<0.001

<sup>13</sup> Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Claus-Henning Kohne, M.D., Erika Hitre, M.D., et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.



– Estudio EPIC (2008)<sup>14</sup>.

**Table 3. Most Common Drug-Related Nonhematologic AEs and On-Study Laboratory Abnormalities**

Parameter	Cetuximab + Irinotecan				Irinotecan			
	Any Grade		Grade 3/4		Any Grade		Grade 3/4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No. of patients	638				629			
Any drug-related AE	635	99.5	396	62.1	607	96.5	274	43.6
Nonhematologic								
Diarrhea*†	518	81.2	181	28.4	452	71.9	99	15.7
Acneform rash*†‡	487	76.3	52	8.2	31	4.9	1	0.2
Nausea	345	54.1	28	4.4	334	53.1	27	4.3
Fatigue†	257	40.3	49	7.7	221	35.1	21	3.3
Vomiting	245	38.4	33	5.2	217	34.5	34	5.4
Anorexia*	160	25.1	17	2.7	117	18.6	15	2.4
Abdominal pain	147	23.0	24	3.8	121	19.2	16	2.5
Asthenia*	142	22.3	29	4.5	112	17.8	28	4.5
Select nonhematologic laboratory abnormalities								
Hypomagnesemia*†§	91	33.8	9	3.3	19	8.4	1	0.4
No. of patients	269				225			
Hypokalemia*†	153	25.8	27	4.5	71	12.4	12	2.1
No. of patients	594				572			
Hypocalcemia*	107	18	19	3.2	62	10.8	9	1.6
No. of patients	593				572			
Hematologic laboratory abnormalities								
Anemia	527	85.3	16	2.6	520	87.2	19	3.2
No. of patients	618				596			
Neutropenia*†	385	62.4	196	31.8	331	55.6	151	25.4
No. of patients	617				595			
Thrombocytopenia	165	26.8	11	1.8	167	28.1	4	0.7
No. of patients	615				594			

Abbreviation: AE, adverse event.  
 \*Comparison of the toxicity for any grade significant at the 5% level.  
 †Comparison of the toxicity for grades 3/4 significant at the 5% level.  
 ‡Acneform rash is a composite category that includes the following events: rash, rash pustular, rash erythematous, dermatitis acneiform, dermatitis exfoliative, rash papular, rash pruritic, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, acne, acne pustular, skin desquamation, and dry skin.  
 §The monitoring of serum magnesium was implemented after the trial had been initiated.

– Bokemeyer C, et al. (2009).<sup>15</sup>

<sup>14</sup> Sobrero A. et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 26:2311-2319.



**Table 3.** Relevant Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in  $\geq 3\%$  of Patients in Either Group

Grade 3/4 Adverse Event	FOLFOX-4 (n = 168)		Cetuximab + FOLFOX-4 (n = 170)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Any grade 3/4 event	117	70	129	76
Neutropenia	57	34	51	30
Rash*	1	0.6	19	11
Diarrhea*	12	7	14	8
Leukopenia	10	6	12	7
Thrombocytopenia	4	2	7	4
Fatigue*	5	3	7	4
Palmar-plantar erythrodysesthesia*	1	0.6	7	4
Peripheral sensory neuropathy*	12	7	7	4
Anemia*	4	2	6	4
Composite categories				
Skin reactions*†	1	0.6	30	18
Infusion-related reactions‡	3	2	8	5

– Cunningham D. (2004)<sup>16</sup>

**Table 4.** Grade 3 or 4 Adverse Events Related to Treatment.\*

Adverse Event	Cetuximab plus Irinotecan (N=212)	Cetuximab Monotherapy (N=115)	P Value
	no. of patients (%)		
Any	138 (65.1)	50 (43.5)	<0.001
Anemia	10 (4.7)	3 (2.6)	0.55
Neutropenia	20 (9.4)	0	<0.001
Thrombocytopenia	1 (0.5)	1 (0.9)	1.00
Diarrhea	45 (21.2)	2 (1.7)	<0.001
Asthenia	29 (13.7)	12 (10.4)	0.49
Acne-like rash	20 (9.4)	6 (5.2)	0.20
Nausea and vomiting	15 (7.1)	5 (4.3)	0.47
Abdominal pain	7 (3.3)	6 (5.2)	0.39
Stomatitis	5 (2.4)	1 (0.9)	0.67
Dyspnea	3 (1.4)	15 (13.0)	<0.001
Fever	5 (2.4)	0	0.17
Hypersensitivity reaction	0	4 (3.5)	0.01
Death	0	0	1.00

\* Four patients who were randomly assigned to the combination-therapy group did not receive irinotecan and were thus evaluated for safety in the monotherapy group. Two patients who were randomly assigned to the combination-therapy group did not receive any study medication.

– El estudio en curso KRK-0306 de fase III (2012)<sup>17</sup>. En el análisis de seguridad, no hubo casos de perforación gastrointestinal y las incidencias de eventos adversos

<sup>15</sup> Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:663-671.

<sup>16</sup> Cunningham D ; Humblet Y ; Siena S ; Khayat D ; Bleiberg H ; Santoro A ; Bets D ; Mueser M ; Harstrick A ; Verslype C ; Chau I ; Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jul 22; Vol. 351 (4), pp. 337-45.



hematológicos de grado 3/4 fueron similares. El exantema acneiforme fueron más frecuentes en el grupo de FOLFIRI más cetuximab (20% vs 0%,  $p < 0,001$ ) y la hipertensión grado 3/4 fueron más frecuentes en el grupo de bevacizumab más FOLFIRI (22% vs 8%,  $p = 0,082$ )

**Table 5.** Haematological and non-haematological grade 3/4 toxic effects

Grade 3/4 toxic effects	FOLFIRI + cetuximab N (%)	FOLFIRI + bevacizumab N (%)	<i>P</i> <sup>a</sup> value
No. of patients	50	46	
<b>Haematological adverse events</b>			
Anaemia	1 (2)	2 (4)	0.606
Thrombocytopenia	0 (0)	0 (0)	1.0
Leucopenia	9 (18)	4 (9)	0.238
Neutropenia	14 (28)	8 (17)	0.236
<b>Non-haematological adverse events<sup>b</sup></b>			
Acneiform exanthema	10 (20)	0 (0)	<b>&lt;0.001</b>
Hypertension	4 (8)	10 (22)	0.082
Nausea	2 (4)	1 (2)	1.0
Infection	2 (4)	3 (7)	0.668
Diarrhoea	3 (6)	7 (15)	0.187
Deep vein thrombosis	2 (4)	5 (11)	0.254
Stomatitis	5 (10)	1 (2)	0.206
Liver toxicity	8 (16)	5 (11)	0.557
Pulmonary embolism	2 (4)	3 (7)	0.668
Pain	4 (8)	3 (7)	1.0
Hypokalemia	3 (6)	1 (2)	0.618
Haemorrhage	0 (0)	1 (2)	0.479
Any thrombotic event	4 (8)	8 (17)	0.221

<sup>a</sup>Fisher's exact test (two-sided). Significant values are shown in bold.

<sup>b</sup>Only toxic effects that occurred in >5% of all patients or that are of interest are shown.

FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan.

## 2.3 REGISTROS

A Febrero 2013 <sup>18</sup>

Medicamento	Nº de Registros sanitarios vigentes
Cetuximab 100mg/20ml inyectable	1
Cetuximab 500mg/100ml inyectable	1

## 2.4 COSTO <sup>19</sup>

<sup>17</sup> Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with K-RAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol* 2012; 23(7):1693-1699

<sup>18</sup> Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Febrero 2013]

<sup>19</sup> Sistema electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado 21 de Febrero 2013. <http://www2.seace.gob.pe/>



- Cetuximab 100mg/20ml inyectable: S/. 1,008

### III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Cetuximab inyectable para cáncer de colon metastásico, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME debido a que la evidencia a la fecha no muestra mayor beneficio en sobrevida global.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.