PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 059-2022

CETUXIMAB 5 MG/ML INYECTABLE

EN MONOTERAPIA PARA PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO QUE HAYAN FRACASADO AL TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO E IRINOTECÁN Y/O NO TOLEREN IRINOTECÁN

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, junio de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Cetuximab 100 mg/20 mL inyectable, en monoterapia para pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán (segunda línea). Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 059-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DE LA SOLICITUD 4

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. Epidemiología 5

b. Características generales 6

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 7

VII. TRATAMIENTO 7

a. SUMARIOS 7

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) 9

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 9

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 11

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS 11

b. ENSAYOS CLÍNICOS 11

c. OTROS ESTUDIOS 13

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 14

a. ENSAYOS CLÍNICOS 14

b. SUMARIOS 15

c. FDA 16

d. EMA 17

X. ESTATUS REGULATORIO 19

a. AGENCIAS REGULADORAS **19**

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ **21**

XII. COSTOS **21**

XIII. RESUMEN **22**

XIV. CONCLUSIÓN **24**

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicita la inclusión a la Lista Complementaria del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME), el medicamento Cetuximab 100 mg/20 mL inyectable, en monoterapia para pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán (segunda línea).

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	CETUXIMAB 5 mg/ml Inyectable
Indicación específica:	En monoterapia para pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán (segunda línea).
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	CETUXIMAB
Formulación propuesta para revisión	CETUXIMAB 5 mg/ml Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	Cetuximab 5 mg/ml: 05 RS vigentes[1]
Alternativas de PNUME	

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será Cetuximab 5 mg/ml Inyectable en monoterapia, más eficaz, efectivo y seguro que quimioterapia, en pacientes adultas con cáncer de colon metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán?

P	Paciente adulta con cáncer de colon metastásico que haya fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no tolere irinotecán.
I	Cetuximab
C	Quimioterapia
O	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión Seguridad: eventos adversos, calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[2] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 03 mar 2022]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta marzo de 2022.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres diagnosticados anualmente y muertes relacionadas con cáncer en todo el mundo. Es el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres. En la mayor parte del mundo, los hombres tienen tasas de incidencia más altas que las mujeres (~25% mayores que las mujeres). Estas tasas también varían geográficamente, con las tasas más altas observadas en los países más desarrollados. Las variaciones geográficas en la incidencia son amplias, con hasta 10 veces entre las tasas más altas y las más bajas. Australia/Nueva Zelanda (38.2 por 100000), Europa occidental (31.4 por 100000) y el sur de Europa (31.1 por 100000) tienen las tasas de incidencia más altas, mientras que Asia central y meridional (6.1 por 100000), África central (4.8 por 100000) y África occidental (4.1 por 100000) tienen las tasas de incidencia más bajas. El CCR es raro entre personas <40 años, mientras que >90% de los casos de CCR ocurren después de los 50 años.

Con el progreso continuo en los países en desarrollo, se prevé que la incidencia de cáncer colorrectal en todo el mundo aumente a 2.5 millones de nuevos casos en 2035.[3, 4]

En los Estados Unidos, las personas nacidas en la década de 1950 tienen la incidencia más baja de cáncer colorrectal (CCR) y, desde entonces, el riesgo de enfermedad ha aumentado con cada generación posterior después de disminuir en la primera mitad del siglo XX. Entre los adultos jóvenes, la incidencia de cáncer de colon que antes había disminuido comenzó a aumentar a mediados de la década de 1980 entre las personas de 20 a 29 años, pero no hasta finales de la década de 1980 en las edades de 30 a 39 y mediados de la década de 1990 en las edades de 40 a 54. Durante la última década, ha surgido un aumento concomitante en la mortalidad, con un aumento de las tasas de mortalidad por CCR de más del 1% por año desde 2004 entre adultos menores de 55 años después de tendencias decrecientes anteriores. Recientemente, las tasas han comenzado a aumentar en personas

[3] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480.
[4] Yu H, Hemminki K. Genetic epidemiology of colorectal cancer and associated cancers. Mutagenesis. 2020 Jul 11;35(3):207-219.

de 50 a 64 años, por razones que se desconocen. Una consecuencia de estas tendencias opuestas es una población de pacientes cada vez más joven; la mediana de edad en el momento del diagnóstico de CCR ha disminuido de 72 años a principios de la década de 2000 a 66 años en la actualidad. [5]

La incidencia de cáncer en el Perú, para el año 2012 fue de 42846 casos nuevos (18410 mujeres y 24436 hombres) y para 2018 se estimaron en 66627 nuevos casos (35873 mujeres y 30754 hombres), lo que significa un incremento en más del 50% en relación con el período anterior, siendo el CCR uno de los cinco cánceres más frecuentes tanto en hombres (2012: 7.2%; 2018: 7.3%) como mujeres (2012: 7.2%; 2018: 6.6%). En el año 2018, la mortalidad por cáncer en el Perú fue de 33098 muertes (17039 mujeres y 16059 hombres), y el CCR estuvo entre las cinco primeras causas de muerte en hombres con una frecuencia de 7.6%.[6]

b. Características generales

La mayoría de los cánceres colorrectales surgen de un pólipo. Este proceso comienza con una cripta aberrante, que evoluciona a una lesión precursora neoplásica (un pólipo) y, finalmente, progresa a cáncer colorrectal durante un período estimado de 10 a 15 años. Actualmente, se supone que la célula de origen de la mayoría de los cánceres colorrectales es una célula madre o una célula similar a una célula madre. Estas células madre cancerosas son el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan genes supresores de tumores y activan oncogenes. Las células madre cancerosas residen en la base de las criptas colónicas y son esenciales para el inicio y mantenimiento de un tumor.[7]

A nivel mundial, existen dos principales vías distintas de lesiones precursoras: la vía tradicional de adenoma-carcinoma (también denominada secuencia de inestabilidad cromosómica) que conduce al 70-90% de los cánceres colorrectales, y la vía de la neoplasia serrada (10-20% de cánceres colorrectales). Estas vías representan distintos eventos genéticos y epigenéticos múltiples en un orden más bien secuencial. Los fenotipos de inestabilidad cromosómica típicamente se desarrollan después de eventos genómicos iniciados por una mutación de APC, seguida de activación de RAS o pérdida de función de TP53. Por el contrario, la vía de la neoplasia serrada se asocia con mutaciones RAS y RAF, y con inestabilidad epigenética, caracterizada por el fenotipo de metilación de isla CpG, que conduce a cánceres estables e inestables de microsatélites. Existe cierta superposición entre las rutas estables e inestables de los microsatélites. Comparativamente, se sabe poco sobre la vía serrada tradicional, pero se está acumulando evidencia de que se trata de un subtipo molecular distinto.[7]

Las diferencias en los resultados clínicos y la respuesta a los medicamentos dependen de la ubicación del cáncer a lo largo del colon y el recto. Los factores contribuyentes relevantes incluyen sus distintas funciones fisiológicas, microbioma intestinal, tipos de células inmunes residentes regionales, carcinógenos dietéticos, momento de detección de la enfermedad y factores de ontogenia. Con respecto al desarrollo intestinal, el intestino grueso proximal (derecho) (ciego, colon ascendente y colon transverso) se deriva del intestino medio embrionario, mientras que el intestino grueso distal (izquierdo) (ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoide y recto) se deriva del intestino posterior embrionario. Estas diferencias ontogenéticas están asociadas con patrones de expresión de genes diferenciales a lo largo del eje proximal-distal. Los tumores de colon esporádicos proximales,

[5] Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-14.
[6] Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. diagnostico [Internet]. 10 de noviembre de 2020 [citado 9 de junio de 2022];59(2):77-5. Disponible en: http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/221.
[7] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480.

diagnosticados con mayor frecuencia en mujeres (51%–62% de los casos) y en afroamericanos, muestran un estadio TNM más alto en el primer diagnóstico. Por el contrario, es más probable que los tumores colorrectales distales se presenten con inestabilidad cromosómica (NIC) y muestren un pronóstico más favorable [8]

Una historia familiar de CCR es un factor de riesgo importante para esta enfermedad. Una revisión sistemática encontró un aumento significativo del riesgo de 2.25 veces para las personas con familiares de primer grado (FDR) con CCR. El riesgo relativo (RR) aumentó aún más cuando el familiar fue diagnosticado con CCR antes de los 45 años (RR= 3.87) o si más de un familiar fue diagnosticado con CCR (RR= 4.25). Un estudio más reciente mostró que ~13% de los casos de CCR tienen un padre o un hermano diagnosticado con CCR y los RR familiares fueron 1.80 entre padres e hijos y 2.00 entre hermanos. Los riesgos entre cónyuges han sido <1.10, lo que sugiere que la agrupación familiar de CCR se atribuye principalmente a la susceptibilidad genética. [9]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

Cetuximab posee un volumen de distribución de ~2 a 3 L/m^2, la vida media de eliminación ~112 horas (rango: 63 a 230 horas).[10]

MECANISMOS DE ACCIÓN:

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/ratón recombinante que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1, c-ErbB-1) e inhibe de manera competitiva la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros ligandos. La unión al EGFR bloquea la fosforilación y la activación de las quinasas asociadas al receptor, lo que da como resultado la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis, y la disminución de la metaloproteinasa de matriz y la producción del factor de crecimiento endotelial vascular. La transducción de señales de EGFR da como resultado la activación de RAS de tipo salvaje; las células con mutaciones RAS parecen no verse afectadas por la inhibición del EGFR. En el cáncer colorrectal con mutación en BRAF, se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF y un agente anti-EGFR supera la inducción de la activación de la vía MAPK mediada por EGFR (mecanismo de resistencia); la combinación de cetuximab y encorafenib tuvo un efecto antitumoral mayor que cualquiera de los agentes solos en un modelo animal de cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E.[10]

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED - Manejo de cáncer colorrectal metastásico[11]

Terapia dirigida

- Consideraciones generales para todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico:

[8] Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. Genes Dev. 2021 Jun;35(11-12):787-820.
[9] Yu H, Hemminki K. Genetic epidemiology of colorectal cancer and associated cancers. Mutagenesis. 2020 Jul 11;35(3):207-219.
[10] Lexicomp. Cetuximab: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 08 jun 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search
[11] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T900366, Management of Metastatic Colorectal Cancer; [actualizado 03 dic 2018, citado 08 jun 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~ T900366

- Todos los agentes dirigidos (anticuerpos anti-factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], y si es *RAS* de tipo salvaje, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]) deben administrarse durante la terapia siempre que sea posible.

- Anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
  - Incluyen cetuximab y panitumumab
  - Como terapia de segunda línea
    - Anticuerpos anti-EGFR más FOLFORI/irinotecán son sugeridos para pacientes con RAS y BRAF de tipo salvaje que:
      - Recibieron bevacizumab en terapia de primera línea.
      - No tuvieron pretratamiento con terapia anti-EGFR, preferiblemente en combinación con quimioterapia ***(ESMO Grado B, Nivel II)***
    - El beneficio relativo de los anticuerpos anti-EGFR es similar en terapia de segunda línea y en terapias en líneas posteriores ***(ESMO Grado A, Nivel II)***
  - Como terapia de tercera línea, para pacientes con RAS y BRAF de tipo salvaje que no hayan sido tratados previamente con anticuerpos anti-EGFR, considerar cetuximab o panitumumab.
    - Cetuximab y panitumumab son igualmente activos como agentes individuales ***(ESMO Grado A, Nivel I)***
    - Cetuximab más irinotecán es más activo que cetuximab solo en pacientes refractarios al irinotecán ***(ESMO Grado B, Nivel II)***
    - Si el paciente es refractario a un anticuerpo anti-EGFR, no hay evidencia inequívoca que respalde el uso de un anticuerpo anti-EGFR alternativo ***(ESMO Grado C, Nivel I)***

UPTODATE - Terapia sistémica para el cáncer colorrectal metastásico no operable: enfoque de líneas posteriores de terapia sistémica[12]

Como opciones de tratamiento en progresión, en pacientes elegibles para terapia dirigida molecularmente, y con tumores RAS de tipo salvaje, BRAF con mutación:

- Para la mayoría de los pacientes con RAS de tipo salvaje, pero con mutación de BRAF V600E que han progresado después de la quimioterapia inicial, se sugiere cetuximab más encorafenib, en lugar de cetuximab más irinotecán. Según los resultados del ensayo BEACON, para la mayoría de los pacientes, también se prefiere la terapia doble (es decir, encorafenib más cetuximab) en lugar de un régimen de terapia triple dirigido a BRAF, EGFR y MEK. Se debe recomienda a los pacientes elegibles a que se inscriban en ensayos clínicos que prueben nuevas estrategias de tratamiento.

En pacientes no elegibles o que han progresado durante la terapia dirigida, y con tumores RAS/BRAF de tipo salvaje:

- Cetuximab y panitumumab, tienen actividad de agente único comparable y bien documentada en pacientes con CCRm tratados previamente que carecen de mutaciones en RAS y BRAF V600E. Los regímenes que combinan un agente anti-EGFR con irinotecán solo o un doblete de quimioterapia también son eficaces, con la excepción de los regímenes que contienen oxaliplatino con una fluoropirimidina no infusional (es decir, CAPOX/XELOX).

En cuanto a la eficacia de cetuximab como monoterapia se indica lo siguiente:

- Cetuximab es útil en combinación con irinotecán para pacientes con tumores RAS de tipo salvaje que son refractarios a irinotecán y como agente único para aquellos que no toleran la quimioterapia basada en irinotecán. El régimen de dosificación aprobado

[12] Clark JW. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 12 ago 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-approach-to-later-lines-of-systemic-therapy

es semanal, aunque algunos datos respaldan la seguridad y eficacia de la dosificación cada dos semanas.

- La monoterapia con cetuximab se comparó con la mejor atención de apoyo (BSC, por sus siglas en inglés) en un ensayo aleatorizado de 572 pacientes que habían fracasado o no toleraban todas las terapias recomendadas. La mediana de sobrevida global fue significativamente mayor con cetuximab (6.1 frente a 4.6 meses), al igual que las medidas de calidad de vida relacionada con la salud, incluida la función física y las puntuaciones de salud global. En un nuevo análisis posterior, los beneficios de cetuximab se restringieron a pacientes cuyos tumores carecían de una mutación KRAS.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

NCCN - 2021[13]

En la guía "*Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*", en lo que respecta a terapia de segunda línea se plantean las siguientes recomendaciones:

- Para los pacientes con KRAS/NRAS/BRAF de tipo salvaje que experimentan progresión con terapias que no contienen un inhibidor de EGFR, se recomienda cetuximab o panitumumab más irinotecán, cetuximab o panitumumab más FOLFIRI, o cetuximab o panitumumab como agente único.
- Para pacientes con KRAS/NRAS/BRAF de tipo salvaje que progresan con terapias que contenían un inhibidor de EGFR, no se recomienda la administración de un inhibidor de EGFR en líneas de terapia posteriores.
- No hay datos que respalden el cambio a cetuximab o panitumumab después del fracaso del otro fármaco, y el panel desaconseja esta práctica.

SEOM - 2018[14]

En la guía "*SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer*", las recomendaciones de segunda y sucesivas líneas de tratamiento en cáncer colorectal son:

- Agregar bevacizumab o aflibercept a la quimioterapia es una opción en la terapia de segunda línea ***(I, A)***.

Para los pacientes que recibieron terapia basada en oxaliplatino, las opciones preferidas son FOLFIRI o irinotecán solo. Cuando el tratamiento previo era una combinación a base de irinotecán, las opciones recomendadas son FOLFOX o XELOX. Con respecto al uso de terapias dirigidas, las recomendaciones relacionadas a cetuximab son las siguientes:

- Cetuximab y panitumumab parecen tener eficacia cuando se usan como terapia de rescate en todos los pacientes con RAS tipo salvaje que no han recibido tratamiento previo con EGFR y son refractarios a la quimioterapia ***(II,A)***. No se recomienda la reintroducción de inhibidores de EGFR en líneas de tratamiento posteriores para pacientes previamente expuestos ***(I, C)***.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

[13] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Mar 2;19(3):329-359.

[14] Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, Aparicio J, Benavides M, Feliu J, Vera R. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):46-54..

INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)[15]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, se rescató la siguiente evaluación de tecnología sanitaria; en las que se evaluara el tratamiento con cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal en segunda línea.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE RESEARCH (REINO UNIDO, 2013)[16]

- En el informe de evaluación de tecnología sanitaria *"The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy",* cuyo objetivo fue evaluar la eficacia clínica y la costo-efectividad de la monoterapia con panitumumab y cetuximab (monoterapia o combinada con quimioterapia) para pacientes con KRAS de tipo salvaje (WT), y bevacizumab en combinación con quimioterapia sin oxaliplatino, para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico después de la quimioterapia de primera línea.
- En lo que respecta a los resultados de eficacia clínica, no hubo consenso sobre la evidencia relacionada a la efectividad de cetuximab y panitumumab para pacientes con estado KRAS WT. Según los ECA, tanto el cetuximab como el panitumumab son efectivos como tercera línea, particularmente, con respecto a la sobrevida libre de progresión. La eficacia de cetuximab más irinotecán para pacientes con estado KRAS WT, no se ha medido directamente en un ECA. Hay una ausencia de evidencia de ECA de bevacizumab combinado con quimioterapia sin oxaliplatino en la segunda y posteriores líneas de tratamiento.
- Después de ajustar el costo por mg de cetuximab al contexto de Reino Unido en 2011 y otros costos por inflación en ese mismo año, se estimó que la relación de coste-efectividad incremental (ICER) fue, aproximadamente, equivalente a £101 000 por QALY ganado.
- Los autores llegaron a la conclusión de que, como tratamiento de tercera línea y posteriores en relación con la mejor atención de apoyo, cetuximab más la mejor atención de apoyo, cetuximab más irinotecán más la mejor atención de apoyo y panitumumab más la mejor atención de apoyo son efectivos, pero no costo-efectivos si se toma la decisión de utilizar un umbral de £20 000 por QALY o £30 000 por QALY. Además, señalan que, no hay evidencia adicional sobre la efectividad y la relación costo-efectividad de cetuximab utilizado en el tratamiento de segunda línea.

CADTH (CANADÁ)[17]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias; en las que se evaluará cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en segunda línea.

[15] International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: https://database.inahta.org/about
[16] Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2013;17(14). Disponible en: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta17140/#/abstract
[17] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: https://www.cadth.ca/search?s=doxorubicin%20breast%20cancer&op=AND

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

EDWARDS (2012)[18]

- Esta revisión sistemática tuvo como objetivo identificar las pautas de tratamiento para CCRm y evaluar las recomendaciones para la terapia con anticuerpos monoclonales en estas pautas.
- Se identificaron un total de 1633 citas/resúmenes en las búsquedas iniciales. De estos, se excluyeron 1542, quedando 91 para la revisión completa del artículo. Después del análisis de los 91 artículos completos, se excluyeron 59, dejando 32 artículos relevantes. Además, se identificaron 25 documentos a partir de búsquedas manuales y en sitios web, lo que da un total de 57 pautas relevantes.
- Para la terapia de segunda línea, las pautas de la *US National Comprehensive Cancer Network* indicaron que las posibles opciones de tratamiento después de la primera progresión en pacientes con CCRm KRAS de tipo salvaje eran FOLFIRI más cetuximab o panitumumab; cetuximab más irinotecán; o cetuximab o panitumumab como agente único. Si se usó bevacizumab en un régimen de primera línea, no se recomendó para la segunda línea de terapia o posteriores. De manera similar, si se usó cetuximab o panitumumab como parte del régimen de tratamiento inicial, no se recomendó ninguno de los agentes en la segunda o posteriores líneas de terapia.
- Las guías canadienses recomiendan que a los pacientes con CCRm y un estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0, 1 o 2 se les debe ofrecer quimioterapia paliativa. Las pautas reconocieron que cetuximab y panitumumab retrasan la progresión de la enfermedad en comparación con la mejor atención de apoyo en pacientes con CCRm de tipo salvaje KRAS que son refractarios o intolerantes a la fluoropirimidina, irinotecán y el oxaliplatino. Sin embargo, no se hicieron recomendaciones firmes para su uso.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

JONKER (2007) [19]

- En este estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, los pacientes elegibles fueron estratificados según el centro y el estado funcional ECOG (0 o 1 frente a 2) y se asignaron aleatoriamente entre diciembre de 2003 y agosto de 2005 en una proporción de 1:1 a cetuximab más la mejor atención de apoyo o la mejor atención de apoyo sola.
- Todos los pacientes recibieron la mejor atención de apoyo, que se definió como aquellas medidas diseñadas para paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida tanto como sea posible. Debido a que los pacientes tenían cáncer refractario a toda la quimioterapia recomendada, no se planeó quimioterapia adicional u otra terapia antineoplásica, aunque algunos pacientes recibieron terapia después de completar los procedimientos del protocolo.
- El criterio de valoración primario de este estudio fue la sobrevida global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. El análisis final se realizó después de que se supiera que al menos 445 pacientes habían muerto; se estableció como fecha de corte de datos el 6 de marzo de 2006.

---

[18] Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. Colorectal Dis. 2012 Feb;14(2):e31-47.
[19] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.

- Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera observación objetiva de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa; tasas de respuesta, definidas según *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST); y la calidad de vida, evaluada por los cambios medios en las puntuaciones de la función física y el estado de salud global a las 8 y 16 semanas. El perfil de seguridad de cetuximab se evaluó de acuerdo con los Criterios de NCI-CTC, versión 2.0.
- Se asignó, aleatoriamente, 572 pacientes al tratamiento: 287 a cetuximab más la mejor atención de apoyo y 285 a la mejor atención de apoyo sola. La mediana de duración del tratamiento con cetuximab fue de 8.1 semanas (rango, 1 a 60).
- A la fecha del análisis se habían producido un total de 456 muertes (222 en el grupo de cetuximab y 234 en el grupo de atención de apoyo). Todos excepto 6 de estos 456 pacientes murieron de cáncer colorrectal. La adición de cetuximab a la atención de apoyo resultó en **una sobrevida global más prolongada que la atención de apoyo sola (HR, 0.77; IC 95%, 0.64 a 0.92; P=0.005). La mediana de sobrevida fue de 6.1 meses en el grupo de cetuximab y de 4.6 meses en el grupo de atención de apoyo**. **Las proporciones de pacientes que sobrevivieron a los 6 y 12 meses fueron del 50% y el 21%, respectivamente, en el grupo de cetuximab y del 33 % y el 16 %, en el grupo de atención de apoyo, respectivamente.**
- Se observó progresión objetiva del tumor en 402 pacientes (224 en el grupo de cetuximab y 178 en el grupo de atención de apoyo) y 140 pacientes (49 en el grupo de cetuximab y 91 en el grupo de atención de apoyo) fallecieron sin progresión objetiva documentada. El tratamiento con cetuximab dio como resultado una mejora significativa en la **sobrevida libre de progresión (HR para la progresión de la enfermedad o muerte, 0.68; IC 95%, 0.57 a 0.80; P<0.001). Esta diferencia siguió siendo estadísticamente significativa después del ajuste por otros factores pronósticos potenciales especificados por el protocolo (HR: 0.71; IC 95%, 0.59 a 0.85; P<0.001).**
- El cumplimiento del cuestionario de calidad de vida fue del 94% al inicio en ambos grupos, del 81% a las 8 semanas y del 67% a las 16 semanas en el grupo de cetuximab, y del 62% a las 8 semanas y del 43% a las 16 semanas en el grupo de apoyo.

ASMIS (2011) [20]

- En este ensayo clínico aleatorizado prospectivo *(NCIC ClinicalTrialsGroup CO.17),* se comparó el uso de cetuximab y la mejor atención de apoyo (BSC) con BSC solo, en pacientes con cáncer colorrectal previamente tratado. En este estudio se examinó particularmente, si la edad y/o las comorbilidades predicen de forma independiente el resultado del tratamiento y la toxicidad.
- Quinientos setenta y dos pacientes con cáncer colorrectal metastásico con receptor del factor de crecimiento epidérmico detectable inmunohistoquímicamente fueron asignados aleatoriamente a recibir cetuximab más BSC o BSC solo. Todos los pacientes habían recibido previamente quimioterapia con fluoropirimidina, el 96% había recibido previamente irinotecán y el 98% había recibido previamente oxaliplatino.
- Los pacientes fueron asignados al azar para recibir cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m^2 seguida de una dosis semanal de 250 mg/m^2) más BSC (n=287) o BSC solo (n=285). El tratamiento se continuó hasta la muerte, eventos adversos inaceptables, progresión del tumor, empeoramiento de los síntomas del cáncer o solicitud de suspensión por parte del paciente.

[20]Asmis TR, Powell E, Karapetis CS, Jonker DJ, Tu D, Jeffery M, Pavlakis N, Gibbs P, Zhu L, Dueck DA, Whittom R, Langer C, O'Callaghan CJ. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC)--results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):118-126. doi: 10.1093/annonc/mdq309. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603436..

- El criterio de valoración principal fue la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta tumoral objetiva y una calidad de vida mejor conservada en comparación con BSC sola.
- La edad no se asoció significativamente con la SG en ninguno de los análisis univariados **(HR 1.05 para ≥65 versus <65 años con IC 95% 0.87–1.27; P=0.60)** o multivariado (MVA) **(HR 1.21 para ≥65 versus <65 años con IC 95% 0.95–1.55; P=0.13)**.
- La SG fue significativamente diferente entre los dos grupos de comorbilidad (puntuación de Índice de comorbilidad de Charlson [CCI] ≥1 versus 0) en el análisis univariado **(HR 0.80 con IC 95% 0.65–1.00; P=0,047)**, y en el MVA **(HR 0.76 con IC 95% 0.57–1.02; P=0.07).**
- Hubo asociación significativa entre la puntuación de comorbilidad y la SG tanto en el análisis univariado **(HR 0.66 para la puntuación CCI ≥1 frente a 0 con un IC 95% 0.47–0.92; P=0,02)** como en el MVA **(HR 0.59 para la puntuación CCI ≥1 frente a 0 con IC 95% 0.37-0.95; P=0.03)** para pacientes tratados con cetuximab. No se encontró una asociación significativa entre la puntuación de comorbilidad y la SG en el análisis univariado o MVA para pacientes tratados solo con BSC.
- La presencia de tromboembolismo venoso (TEV) se asoció significativamente con una SG más corta en el análisis univariado **(HR 1,49 con IC 95 % 1,10–2,02; P = 0.009),** pero no en MVA **(HR 1,20 con IC del 95 % 0,81–1,79; P=0.,35).**
- Un mejor estado de performance (PS) se asoció con una mejor SG tanto en el análisis univariable como en el MVA **(HR 1,92 con un IC 95% 1,34–2,74 para PS=2 frente a PS=0; P < 0,0001).**
- Los pacientes con comorbilidad con cetuximab fueron tratados por más tiempo (mediana de duración del tratamiento = 15.6 semanas para CCI≥1 versus 8 semanas para CCI= 0; P=0,06) y recibieron dosis totales más altas de cetuximab (mediana de dosis acumulada = 3508 mg/m^2 para CCI ≥1 versus 2152 mg/m^2 para CCI = 0; P = 0.06).
- En el MVA, sitio del primario tanto en colon como en recto (P= 0.008), 2 años o más desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización (P<0.0001), estado de K-ras de tipo salvaje (P<0.0001) y tratamiento con cetuximab (P<0,0001) se asociaron ,significativamente, con una mejor supervivencia libre de progresión. No se encontró una asociación significativa entre la edad o la puntuación de comorbilidad y la sobrevida libre de progresión.

c. OTROS ESTUDIOS

PASSARDI (2017) [21]

- El estudio ITACa fue un ensayo clínico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de cetuximab (Cet) y bevacizumab (Bev) en combinación con quimioterapia estándar (QT, FOLFIRI o FOLFOX4) como tratamiento de primera y segunda línea en el cáncer colorrectal metastásico.
- Tras la progresión en el ensayo de primera línea, todos los pacientes elegibles podrían ser aleatorizados en uno de los dos ensayos independientes de segunda línea, el Estudio 153 01/2A y el 153 01/2B. En el estudio 2A, los pacientes del grupo A con KRAS WT se asignaron al azar a otro régimen de QT (FOLFIRI o FOLFOX4) o a QT más Cetuximab (CET). Los pacientes del Grupo A con KRAS mutado no fueron aleatorizados y fueron tratados con el otro régimen de QT solo. En el estudio 2B, los pacientes del grupo B con KRAS de tipo salvaje se asignaron al azar a otra QT más Bevacizumab (BEV) o a otra QT más BEV más CET. Los pacientes del grupo B con KRAS mutado no fueron aleatorizados y fueron tratados con el otro grupo QT más BEV.

[21] Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, Chiuri VE, Mucciarini C, Tassinari D, Ragazzini A, Frassineti GL, Valgiusti M, Ulivi P, Amadori D. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. Sci Rep. 2017 Sep 5;7(1):10426.

- CET se administró el día 1 a una dosis inicial de 400 mg/m^2 como una infusión intravenosa de 2 horas, y luego a 250 mg/m^2 por vía intravenosa durante una hora semanalmente.
- El objetivo principal fue determinar, por separado para cada estudio, si la adición de CET a QT (Estudio 153 01/2A), o a QT más BEV (Estudio 153 01/2B), mejoraría la eficacia en términos de sobrevida libre de progresión. (PFS). Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la sobrevida global (SG) y el perfil de seguridad de los tratamientos administrados.
- Estudio 2A (pacientes KRAS WT). La mediana del número de ciclos de tratamiento por paciente fue mayor para la combinación de CET y QT (8, rango 3-13) que para QT solo (5, rango 1-13), y el número total de ciclos de tratamiento también fue superior en el grupo experimental (219 frente a 144).
- En el estudio 2A (pacientes KRAS WT) en el corte de los datos, se habían producido 48 (100%) eventos de SLP. Todos los pacientes habían progresado o fallecido**. La mediana de SLP fue de 3.4 (IC 95% 2.3–4.6) y 6.2 (IC 95% 4,3–7,8) meses para los brazos de QT y QT más CET**, respectivamente, con un **HR de 0.64 (IC 95% 0.35–1.16, p=0.144)** ajustado por régimen de QT (FOLFOX4 o FOLFIRI). En general, 45 pacientes fallecieron, 23 (92%) en el brazo de QT y 22 (95.7%) en el brazo de QT más CET. **La mediana de SG fue de 9.3 (IC 95% 3.8–12.0) y 11.1 (IC 95% 5.9–14.4) meses en los grupos QT y QT más CET, respectivamente, con un HR de 1.30 (IC 95 % 0.70–2.44, p=0.402).** El ORR para QT más CET fue del 30.5% en comparación con el 16% para QT solo (p=0,398).
- En el estudio de subgrupos, en todos los pacientes con RAS WT, independientemente del estado de BRAF, la mediana de **SLP fue de 7.0 meses (IC 95% 2.7–8.9) y 3.3 (IC 95% 1.9–4.6) meses para QT más CET y QT, respectivamente, con un HR de 0.56 (IC 95% 0.29–1.09, p=0.088)** ajustado por régimen de QT (FOLFOX4 o FOLFIRI). La mediana de **SG fue de 11.1 (IC 95% 5.0–14.4) en el brazo de QT más CET y de 7.8 (IC 95% 1.9–16.7) en el brazo de QT sola, con un HR ajustado de 1.27 (IC 95% 0.64–250, p=0,489).**
- En el análisis de subgrupos del estudio 2A, realizado en todos los pacientes RAS/BRAF WT, la mediana de **SLP fue de 7.5 meses (IC 95% 4.3–9.6) y 3.4 meses (IC 95% 2.3–4.6) para QT más CET y QT, respectivamente, con un HR ajustado de 0.48 (IC 95% 0.23–0.99, p=0.049)**. La mediana de **SG fue de 13.1 meses (IC 95%: 5.0 a 14.4) en el brazo de QT más CET y de 9.6 meses (IC 95%: 1.9 a 16.7) en el brazo de QT sola, con un HR ajustado de 1.29 (IC 95%: 0.61 a 2.74, p=0.503).**
- En base a los resultados obtenidos, estos indican que la adición de CET a la QT de segunda línea aumentó la SLP en pacientes con CCRm con KRAS WT, mientras que la adición de CET a QT + BEV se asoció con una SLP más corta. Si bien somos conscientes de que la pequeña población de ambos estudios de segunda línea no permite extraer conclusiones definitivas, la relevancia clínica de nuestros resultados es alta.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

JONKER (2007) [22]

En este estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, en lo que respecta a la evaluación de seguridad se obtuvieron los siguientes resultados.

[22] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.

- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de cetuximab y el grupo de atención de apoyo en la incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior (Tabla 4), con la excepción de erupción cutánea (11.8% para cetuximab frente a 0.4% para atención de apoyo, P<0,001), infección sin neutropenia (12.8 % frente a 5.5 %, P=0,003), confusión (5.6 % frente a 2.2 %, P=0,05) y dolor definido como "otro" según el NCI-CTC (14.9% frente a 7.3%, P=0,005).
- Los eventos adversos hematológicos fueron poco frecuentes y no hubo diferencias significativas entre los grupos en los valores químicos séricos de grado 3 o superior (según el NCI-CTC) u otras mediciones de laboratorio, con la excepción de la hipomagnesemia, que fue más común en el grupo de cetuximab que en el grupo que recibió atención de apoyo solo (5.8 % frente a 0%, P<0,001).
- Se produjeron reacciones a la infusión de grado 3 o 4 (hipersensibilidad) en el 4.5% de los pacientes asignados a cetuximab.

Tabla 4. Eventos adversos

Event	Cetuximab plus Best Supportive Care (N=288)				Best Supportive Care Alone (N=274)				P Value
	number (percent)								
Grade 3 or higher with an incidence of ≥5%*									
Any adverse event	226 (78.5)				162 (59.1)				<0.001
Edema	15 (5.2)				16 (5.8)				0.85
Fatigue	95 (33.0)				71 (25.9)				0.09
Anorexia	24 (8.3)				16 (5.8)				0.32
Constipation	10 (3.5)				13 (4.7)				0.53
Nausea	16 (5.6)				15 (5.5)				1.00
Vomiting	16 (5.6)				15 (5.5)				1.00
Non-neutropenic infection	37 (12.8)				15 (5.5)				0.003
Confusion	16 (5.6)				6 (2.2)				0.05
Abdominal pain	38 (13.2)				43 (15.7)				0.40
Other pain†	43 (14.9)				20 (7.3)				0.005
Dyspnea	47 (16.3)				34 (12.4)				0.23
Rash	34 (11.8)				1 (0.4)				<0.001
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
	number (percent)								
Other adverse events‡									
Infusion reactions	30 (10.4)	16 (5.6)	8 (2.8)	5 (1.7)	0	0	0	0	<0.001
Rash	114 (39.6)	107 (37.2)	34 (11.8)	0	32 (11.7)	11 (4.0)	1 (0.4)	0	<0.001
Hypomagnesemia§	95 (36.7)	28 (10.8)	7 (2.7)	8 (3.1)	29 (14.6)	1 (0.5)	0	0	<0.001

* Grades were determined according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), version 2.0.
† This category excludes arthralgia; myalgia; earache; headache; and abdominal, bone, chest, hepatic, neuropathic, pelvic, pleuritic, rectal, perirectal, and tumor pain.
‡ The P values, calculated with the use of Fisher's exact test, are for the difference in the incidence of adverse events between the two treatment groups.
§ The results for hypomagnesemia are based on 259 patients in the cetuximab group and 198 patients in the supportive-care group.

b. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [23]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a cetuximab (*Tabla 5*).

[23] Lexicomp. Cetuximab: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 08 jun 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a cetuximab según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Dermatológicos:** erupción acneiforme (87%), cambios en las uñas (31%), descamación (≤95%), prurito (16-47%), radiodermatitis (86%), erupción cutánea (≤95%), xeroderma (57 %) • **Endocrino y metabólico:** deshidratación (13-25%), hipomagnesemia (55%), pérdida de peso (84%) • **Gastrointestinales:** estreñimiento (53 %), diarrea (19-42 %; grados 3/4: 2%), dispepsia (14%), náuseas (49-64%; grados 3/4: 2-6%), estomatitis (32%; grados 3/4: 1%), vómitos (29-40%; grados 3/4: 2-5%), xerostomía (12%) • **Hepático:** aumento de la alanina aminotransferasa sérica (43%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (33%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (38%) • **Infección:** infección (13%), infección sin neutropenia (38%) • **Local:** reacción en el sitio de aplicación (18%) • **Sistema nervioso:** ansiedad (14%), escalofríos (≤16%), confusión (18%), depresión (14%), fatiga (91%), dolor de cabeza (19-38%), insomnio (27%), dolor (59%), neuropatía sensorial periférica (45%; grados 3/4: 1%), escalofríos (≤16%) • **Neuromuscular y esquelético:** artralgia (14%), astenia (56%), ostealgia (15%) • **Respiratorio:** tos (30%), disnea (49%), faringitis (26%) • **Varios:** fiebre (25-29%), reacción relacionada con la infusión (18%; reacción grave relacionada con la infusión: <2%)
1% a 10%:	• **Gastrointestinales:** disgeusia (10%) • **Inmunológico:** desarrollo de anticuerpos (<5%)
<1%	• **Respiratorio:** enfermedad pulmonar intersticial
Pos-comercialización*	• **Dermatológicos:** penfigoide ampolloso, exfoliación de la piel, ampollas en la piel, erosión de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica • **Gastrointestinal:** hinchazón de la mucosa • **Sistema nervioso:** meningitis aséptica

** Basado en reportes de casos y/o postcomercialización*

c. FDA [24]

En la ficha técnica de cetuximab, se precisan algunas advertencias entre ellas:

- Reacciones a la infusión: Ocurrieron reacciones graves a la infusión con la administración de cetuximab en, aproximadamente, el 3% de los pacientes, rara vez con desenlace fatal (<1 en 1000). Alrededor del 90% de las reacciones graves a la infusión se asociaron con la primera infusión de cetuximab. Las reacciones graves a la infusión se caracterizan por la aparición rápida de obstrucción de las vías respiratorias (broncoespasmo, estridor, ronquera), urticaria e hipotensión. Las reacciones graves a la infusión requieren la interrupción inmediata de la infusión de cetuximab y la interrupción permanente de posteriores tratamientos.

[24] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Cetuximab for Intravenous Use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 06 jun 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125084lbl.pdf

d. EMA [25]

Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes.

En la tabla 6, se listan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia notificadas en ensayos clínicos y/o reportes postcomercialización, en pacientes quienes recibieron cetuximab. En términos generales, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos.

Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes tratados con cetuximab

Sistema u órgano afectado	Frecuencia	Descripción
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipomagnesemia.
	Frecuentes	Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia; anorexia que puede llevar a disminución del peso.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea.
	Frecuencia desconocida	Meningitis aséptica.
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis.
	Poco frecuentes	Blefaritis; queratitis.
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Embolia pulmonar; enfermedad pulmonar intersticial, que puede ser mortal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea; náuseas; vómitos.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina).
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacciones cutáneas.
	Muy raros	Síndrome *Stevens-Johnson*/necrólisis epidérmica tóxica.
	Frecuencia desconocida	Sobreinfección de lesiones cutáneas.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión; mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede provocar epistaxis.
	Frecuentes	Reacciones graves relacionadas con la perfusión, en algunos casos con resultado de muerte; cansancio.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, en caso relevante, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la ficha técnica del producto, en **pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presentan mutaciones del gen RAS** indica lo siguiente:

[25] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: Cetuximab solution for infusion [Internet]; 2022 [citado 07 jun 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf

"Cetuximab no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS. En particular, se observaron efectos negativos sobre el tiempo de sobrevida libre de progresión (SLP) y el tiempo de sobrevida global (SG) en estos pacientes cuando cetuximab se administraba concomitantemente con FOLFOX 4.

También se notificaron hallazgos similares cuando cetuximab se administró junto a XELOX en combinación con bevacizumab (CAIRO2). No obstante, en este estudio tampoco se demostraron efectos positivos sobre la SLP o la SG en los pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo."

e. CENAFyT[26]

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) tiene registrado hasta el 21 de setiembre de 2022, 53 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo **cetuximab**, con 53 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 13).

Tabla 13. Reacciones adversas asociadas a cetuximab

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	21	23.9%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15	17.0%
Trastornos gastrointestinales	13	14.8%
Trastornos del sistema nervioso	8	9.1%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	5	5.7%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	5	5.7%
Infecciones e infestaciones	4	4.5%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	3	3.4%
Trastornos cardiacos	3	3.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	3	3.4%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	2	2.3%
Trastornos del sistema inmunológico	2	2.3%
Trastornos vasculares	2	2.3%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	1.1%
Trastornos del oído y del laberinto	1	1.1%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos VigiAccess™,[27] del principio activo cetuximab, desde el 2003 hasta el 31 de julio de 2022, y se recuperó un total de 36967 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 66760 sospechas de RAM (Tabla 9); del total de notificaciones, la mayoría de los reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (Tabla 8).

Tabla 9. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess™*

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	11879	17.79%
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	9055	13.56%

[26] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jun 2021
[27] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 16 mar 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

Trastornos gastrointestinales	6609	9.90%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	5255	7.87%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4721	7.07%
Infecciones e infestaciones	4046	6.06%
En investigaciones	3436	5.15%
Trastornos del sistema nervioso	3063	4.59%
Trastornos del sistema inmunológico	2823	4.23%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2765	4.14%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2763	4.14%
Trastornos vasculares	2746	4.11%
Trastornos cardíacos	1682	2.52%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	1681	2.52%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	936	1.40%
Trastornos renales y urinarios	794	1.19%
Trastornos psiquiátricos	653	0.98%
Trastornos oculares	614	0.92%
Trastornos hepatobiliares	410	0.61%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	401	0.60%
Trastornos del oído y del laberinto	129	0.19%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	106	0.16%
Circunstancias sociales	56	0.08%
Trastornos endocrinos	46	0.07%
Problemas relacionados al producto	45	0.07%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	40	0.06%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	6	0.01%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 10. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *VigiAccess™*

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	3	0.01%
28 días - 23 meses	4	0.01%
2 - 11 años	16	0.04%
12 - 17 años	22	0.06%
18 - 44 años	2276	6.16%
45 - 64 años	13606	36.81%
65 - 74 años	8567	23.17%
≥ 75 años	3772	10.20%
Desconocido	8701	23.54%

X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [28]

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), cetuximab inyectable está autorizado y cuenta con las siguientes indicaciones:

- En combinación con irinotecán, está indicado para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR en pacientes refractarios a la quimioterapia basada en irinotecán.

[28] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Cetuximab for Intravenous Use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 06 jun 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125084lbl.pdf

- Administrado como agente único, está indicado para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR en pacientes que no toleran la quimioterapia basada en irinotecán.

La eficacia de cetuximab se basa en las tasas de respuesta objetiva. Actualmente, no hay datos disponibles que demuestren una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad o una mayor sobrevida con cetuximab.

EUROPA [29]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, cetuximab solución para perfusión cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*), cuyas indicaciones aprobadas son las siguientes:

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen 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 toleren irinotecán.

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
  - En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
  - En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

REINO UNIDO [30]

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), cetuximab se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en:

- El tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico de tipo salvaje RAS que expresa el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
  - En combinación con quimioterapia basada en irinotecán,
  - En primera línea en combinación con FOLFOX,
  - Como agente único en pacientes en los que ha fracasado la terapia basada en oxaliplatino e irinotecán y que son intolerantes a irinotecán

PERÚ [31, 32]

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Cetuximab solución para perfusión, cuenta con 01 registro sanitario vigente. En la ficha técnica de la especialidad

[29] European Medicines Agency. Cetuximab solution for infusion [Internet]; 2022 [citado 07 jun 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf
[30] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cetuximab 5 mg/mL solution for infusion [Internet]. gov.uk. [citado 25 jul 2022]. Disponible en: https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/631771a78e6821c5438767de1f2cbda45535ebf8
[31] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 08 mar 2022]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[32] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 08 jun 2022]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx

farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen 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 toleren irinotecán.

- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
  - En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
  - En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

OMS [33, 34]

En las listas de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, CETUXIMAB no se encuentra incluido.

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 01 registro sanitario (RS) vigente de cetuximab.

XII. COSTOS

En la Tabla 11 se muestran los costos de cetuximab.

Tabla 11. Costos de cetuximab

Nombre	Cetuximab 100mg/20mL
- Dosis	**Dosis carga**: 400 mg/m^2 **Dosis de mantenimiento**: IV: 250 mg/m^2 una vez por semana
- Costo por unidad (soles)*	1108.80 – 1488.24
- Costo diario aproximado por dosis (soles)*, **	**Dosis carga**: 7761.6 – 10417.68 **Dosis de mantenimiento**: IV: 4435.2 – 5952.96
- Costo de tratamiento (4 semanas) (soles)	21067.2 – 28273.68

** Costo reportado en el observatorio de precios en hospitales públicos y privados*
*** Calculado en base a una persona de 60 Kg o SC 1.62 m^2*

[33] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[34] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

XIII. RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres diagnosticados anualmente y muertes relacionadas con cáncer en todo el mundo. Es el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres. En la mayor parte del mundo, los hombres tienen tasas de incidencia más altas que las mujeres (~25% mayores que las mujeres). Estas tasas también varían geográficamente, con las tasas más altas observadas en los países más desarrollados. Las variaciones geográficas en la incidencia son amplias, con hasta 10 veces entre las tasas más altas y las más bajas. Australia/Nueva Zelanda (38.2 por 100000), Europa occidental (31.4 por 100000) y el sur de Europa (31.1 por 100000) tienen las tasas de incidencia más altas, mientras que Asia central y meridional (6.1 por 100000), África central (4.8 por 100000) y África occidental (4.1 por 100000) tienen las tasas de incidencia más bajas. El CCR es raro entre personas <40 años, mientras que >90% de los casos de CCR ocurren después de los 50 años.

Cetuximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/ratón recombinante que también se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1, c-ErbB-1) e inhibe de manera competitiva la unión del EGF y otros ligandos. La unión al EGFR da como resultado la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis, y la disminución de la metaloproteinasa de matriz y la producción del factor de crecimiento endotelial vascular. Cetuximab posee un volumen de distribución de ~2 a 3 L/m^2, la vida media de eliminación ~112 horas.

En Dynamed, se sugiere como terapia de segunda línea en cáncer colorrectal metastásico, el uso de anticuerpos anti-EGFR más FOLFORI/irinotecán para pacientes con RAS y BRAF de tipo salvaje que recibieron bevacizumab en terapia de primera línea, y no tuvieron pretratamiento con terapia anti-EGFR, preferiblemente en combinación con quimioterapia (ESMO Grado B, Nivel II). El beneficio relativo de los anticuerpos anti-EGFR es similar en terapia de segunda línea y en terapias en líneas posteriores (ESMO Grado A, Nivel II). En UpToDate, en pacientes no elegibles o que han progresado durante la terapia dirigida, y con tumores RAS/BRAF de tipo salvaje, cetuximab y panitumumab, tienen actividad de agente único comparable y bien documentada en pacientes con CCRm tratados previamente que carecen de mutaciones en RAS y BRAF V600E. Los regímenes que combinan un agente anti-EGFR con irinotecán solo o un doblete de quimioterapia también son eficaces, con la excepción de los regímenes que contienen oxaliplatino con una fluoropirimidina no infusional (es decir, CAPOX/XELOX).

En la guía "Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology", en lo que respecta a terapia de segunda línea, en pacientes con KRAS/NRAS/BRAF de tipo salvaje que experimentan progresión con terapias que no contienen un inhibidor de EGFR, se recomienda cetuximab o panitumumab más irinotecán, cetuximab o panitumumab más FOLFIRI, o cetuximab o panitumumab como agente único. Además, en pacientes con KRAS/NRAS/BRAF de tipo salvaje que progresan con terapias que contenían un inhibidor de EGFR, no se recomienda la administración de un inhibidor de EGFR en líneas de terapia posteriores. En la guía "SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer", el tratamiento de segunda línea y posteriores, cetuximab y panitumumab parecen tener eficacia cuando se usan como terapia de rescate en todos los pacientes con RAS tipo salvaje que no han recibido tratamiento previo con EGFR y son refractarios a la quimioterapia (II, A). No se recomienda la reintroducción de inhibidores de EGFR en líneas de tratamiento posteriores para pacientes previamente expuestos (I, C).

En la búsqueda realizada se recuperó un informe de evaluación de tecnología sanitaria de la agencia británica NICE, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia clínica y la costo-efectividad de la monoterapia con panitumumab y cetuximab (monoterapia o combinada con

quimioterapia) para pacientes con KRAS de tipo salvaje (WT). En lo que respecta a los resultados de eficacia clínica, no hubo consenso sobre la evidencia relacionada a la efectividad de cetuximab y panitumumab para pacientes con estado KRAS WT. Después de ajustar el costo por mg de cetuximab al contexto de Reino Unido en 2011, se estimó que la relación de coste-efectividad incremental (ICER) fue, aproximadamente, equivalente a £101 000 por QALY ganado. Sin embargo, se precisó que no hay evidencia adicional sobre la efectividad y la relación costo-efectividad de cetuximab utilizado en el tratamiento de segunda línea.

En la búsqueda realizada, se identificó una revisión sistemática, cuyo objetivo fue identificar las pautas de tratamiento para CCRm y evaluar las recomendaciones para esta terapia. Para la terapia de segunda línea, las pautas de la US National Comprehensive Cancer Network indicaron que las posibles opciones de tratamiento después de la primera progresión en pacientes con CCRm KRAS de tipo salvaje, fueron FOLFIRI más cetuximab o panitumumab; cetuximab más irinotecán; o cetuximab o panitumumab como agente único. Por otro lado, las guías canadienses recomiendan que a los pacientes con CCRm y un estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 o 2 se les debe ofrecer quimioterapia paliativa. Las pautas reconocieron que cetuximab y panitumumab retrasan la progresión de la enfermedad en comparación con la mejor atención de apoyo en pacientes con CCRm de tipo salvaje KRAS que son refractarios o intolerantes a la fluoropirimidina, irinotecán y el oxaliplatino. Sin embargo, no se hicieron recomendaciones firmes para su uso.

Tras la búsqueda realizada, se identificó un ECA de fase III, abierto, multicéntrico, en el que se comparó en una proporción de 1:1 cetuximab más la mejor atención de apoyo o la mejor atención de apoyo sola. El criterio de valoración primario de este estudio fue la sobrevida global, y dentro de los criterios de valoración secundarios se evaluó la supervivencia libre de progresión. La adición de cetuximab a la atención de apoyo resultó en una sobrevida global más prolongada que la atención de apoyo sola (HR, 0.77; IC 95%, 0.64 a 0.92; P=0.005). La mediana de sobrevida fue de 6.1 meses en el grupo de cetuximab y de 4.6 meses en el grupo de atención de apoyo. Las proporciones de pacientes que sobrevivieron a los 6 y 12 meses fueron del 50% y el 21%, respectivamente, en el grupo de cetuximab y del 33 % y el 16 %, en el grupo de atención de apoyo, respectivamente. La sobrevida libre de progresión (HR para la progresión de la enfermedad o muerte, fue de 0.68; IC 95%, 0.57 a 0.80; P<0.001).

En el estudio NCIC ClinicalTrialsGroup CO.17, se comparó el uso de cetuximab y la mejor atención de apoyo (MAA) frente a MAA solo, en pacientes con cáncer colorrectal previamente tratado. En este estudio se examinó particularmente, si la edad y/o las comorbilidades predicen de forma independiente el resultado del tratamiento y la toxicidad. Los resultados mostraron que la edad no se asoció significativamente con la SG en ninguno de los análisis realizados. La Sobrevida Global (SG) fue significativamente diferente entre los dos grupos de comorbilidad (puntuación de Índice de comorbilidad de Charlson [CCI] ≥1 versus 0) en el análisis univariado (HR 0.80 con IC 95% 0.65–1.00; P=0,047), y en el MVA (HR 0.76 con IC 95% 0.57–1.02; P=0.07). Hubo asociación significativa entre la puntuación de comorbilidad y la SG tanto en el análisis univariado (HR 0.66 para la puntuación CCI ≥1 frente a 0 con un IC 95% 0.47–0.92; P=0,02) como en el multivariado (HR 0.59 para la puntuación CCI ≥1 frente a 0 con IC 95% 0.37-0.95; P=0.03) para pacientes tratados con cetuximab. No se encontró una asociación significativa entre la puntuación de comorbilidad y la SG en el análisis univariado o MVA para pacientes tratados solo con BSC. La presencia de tromboembolismo venoso (TEV) se asoció significativamente con una SG más corta en el análisis univariado (HR 1,49 con IC 95 % 1,10–2,02; P = 0.009), pero no en MVA (HR 1,20 con IC del 95 % 0,81–1,79; P=0.,35); y nn mejor estado de performance (PS) se asoció con una mejor SG tanto en el análisis univariable como en el MVA (HR 1,92 con un IC 95% 1,34–2,74 para PS=2 frente a PS=0; P < 0,0001).

El estudio ITACa fue un ensayo clínico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de cetuximab (Cet) y bevacizumab (Bev) en combinación con quimioterapia estándar (QT, FOLFIRI o FOLFOX4) como tratamiento de primera y segunda línea en el cáncer colorrectal metastásico. En el estudio 2A (pacientes KRAS WT) en el corte de los datos, se habían producido 48 (100%) eventos de SLP. Todos los pacientes habían progresado o fallecido. La mediana de SLP fue de 3.4 (IC 95% 2.3–4.6) y 6.2 (IC 95% 4,3–7,8) meses para los brazos de QT y QT más CET, respectivamente, con un HR de 0.64 (IC 95% 0.35–1.16, p=0.144) ajustado por régimen de QT (FOLFOX4 o FOLFIRI). En general, 45 pacientes fallecieron, 23 (92%) en el brazo de QT y 22 (95.7%) en el brazo de QT más CET. La mediana de SG fue de 9.3 (IC 95% 3.8–12.0) y 11.1 (IC 95% 5.9–14.4) meses en los grupos QT y QT más CET, respectivamente, con un HR de 1.30 (IC 95 % 0.70–2.44, p=0.402). En el análisis de subgrupos del estudio 2A, realizado en todos los pacientes RAS/BRAF WT, la mediana de SLP fue de 7.5 meses (IC 95% 4.3–9.6) y 3.4 meses (IC 95% 2.3–4.6) para QT más CET y QT, respectivamente, con un HR ajustado de 0.48 (IC 95% 0.23–0.99, p=0.049). La mediana de SG fue de 13.1 meses (IC 95%: 5.0 a 14.4) en el brazo de QT más CET y de 9.6 meses (IC 95%: 1.9 a 16.7) en el brazo de QT sola, con un HR ajustado de 1.29 (IC 95%: 0.61 a 2.74, p=0.503).

Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes. En la ficha técnica del producto se advierte que, cetuximab no debe usarse para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores presenten mutaciones del gen RAS o en los que se desconozca el estado tumoral con respecto a dicho gen. Los resultados de los estudios clínicos muestran un equilibrio riesgo-beneficio negativo en los tumores con mutaciones del gen RAS. En particular, se observaron efectos negativos sobre el tiempo de sobrevida libre de progresión (SLP) y el tiempo de sobrevida global (SG) en estos pacientes cuando cetuximab se administraba concomitantemente con FOLFOX 4.

Cetuximab cuenta con autorización de las agencias reguladoras de Estados Unidos, y la EMA. En Perú, cetuximab en Perú, cuenta con un registro sanitario y está aprobado para tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo. Cabe mencionar que, en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos, cetuximab no está incluido en las listas de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría.

XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento cetuximab en monoterapia para pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán (segunda línea), el Equipo Técnico acuerda **no incluirlo** en la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME).