

# **Cetuximab, panitumumab i bevacizumab**

Indicació avaluada:

Per al tractament del càncer colorectal metastàtic (CCRM) en primera línia.

**Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació  
Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)**

**17 d'octubre de 2011**



Servei Català  
de la Salut



## 1. Identificació del fàrmac i autors de l'informe

**Fàrmacs:** anticossos monoclonals en CCRM; bevacizumab / cetuximab / panitumumab

**Comissió farmacoterapèutica de referència:** CFT de l'Institut Català d'Oncologia

**Declaració de conflicte d'interessos dels autors:** no es declara cap conflicte d'interès

## 2. Indicació clínica avaluada

Cetuximab, panitumumab i bevacizumab per al tractament de primera línia del càncer colorectal metastàtic (CCRM)

## 3. Àrea descriptiva del medicament

**Nom genèric:** panitumumab

**Nom comercial:** Vectibix®

**Laboratori:** Amgen

**Grup terapèutic:** agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal

**Codi ATC:** L01XC07

**Via d'administració:** perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** medicament d'ús hospitalari

Presentacions i preu		CN	PVL (-RD 7.5%)+IVA
VECTIBIX® vial 20 mg/ml 5 ml	1 unitat	660251.5	384,93 €
VECTIBIX® vial 20 mg/ml 10 ml	1 unitat	660253.9	769,60 €
VECTIBIX® vial 20 mg/ml 20 ml	1 unitat	660252.2	1.539,20 €

**Nom genèric:** cetuximab

**Nom comercial:** Erbitux®

**Laboratori:** Merck

**Grup terapèutic:** agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal

**Codi ATC:** L01XC06

**Via d'administració:** perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** medicament d'ús hospitalari

Presentacions i preu		CN	PVL (-RD 7.5%)+IVA
ERBITUX® vial 5 mg/ml 20 ml	1 unitat	658752	184,99€

**Nom genèric:** bevacizumab

**Nom comercial:** Avastin®

**Laboratori:** Roche

**Grup terapèutic:** agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal

**Codi ATC:** L01XC07

**Via d'administració:** perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** medicament d'ús hospitalari

Presentacions i preu		CN	PVL (-RD 7.5%)+IVA
Avastin® Vial 25 mg/ml 100 mg	1 unitat	650602.8	328,73 €
Avastin® Vial 25 mg/ml 400 mg	1 unitat	650603.5	1.224,52 €

#### 4. Àrea d'acció farmacològica

##### 4.1. Mecanisme d'acció

Cetuximab i panitumumab s'uneixen amb gran afinitat i especificitat al receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR), inhibint competitiuament la unió d'aquest als seus lligands endògens evitant així l'activació, creixement, migració, proliferació i transformació cel·lulars.

Panitumumab és un anticòs monoclonal IgG<sub>2</sub> totalment humà, a diferència de cetuximab que és un anticòs monoclonal quimèric.

L'EGFR es troba en teixits epitelials normals i sobreexpressat en multitud de cèl·lules tumorals. En el cas del càncer colorectal (CCR), es troba sobreexpressat en un 25-77% dels casos i s'associa a un pitjor pronòstic. També s'ha constatat que la mutació de l'oncogen KRAS estimula el creixement tumoral i s'associa amb una resistència a les teràpies anti-EFGR.

Bevacizumab és un anticòs monoclonal quimèric que s'uneix específicament al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF), inhibint així la unió als receptors (VEGFR-1 i 2). Com a resultat de la neutralització de l'activitat del VEGF es redueix la vascularització dels tumors i, per tant, s'inhibeix el creixement del tumor.

##### 4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

Es marca en negreta les indicacions objecte de l'informe:

###### - Cetuximab

- **AEMiPS i EMEA (maig 2008)**
  - **Tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic amb expressió de l'EFGR, amb gen KRAS de tipus natural:**
    - **En combinació amb quimioteràpia.**
    - En monoteràpia en aquells pacients en els quals ha fracassat el tractament amb oxaliplatí i irinotecan i que no tolerin irinotecan.
  - En combinació amb RT, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat.
- **FDA (febrer 2004)**
  - En combinació amb irinotecan per al tractament de CCRM que expressin EGFR en pacients refractaris a la quimioteràpia basada en irinotecan.
  - En monoteràpia en pacients intolerants a quimioteràpia basada en irinotecan.

## **-Panitumumab**

- **AEMiPS i EMEA (juliol 2008)**
  - Tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic amb expressió de l'EFGR, amb gen KRAS de tipus natural:
    - En monoteràpia en aquells pacients en els quals ha fracassat el tractament amb 5-FU, oxaliplatí o irinotecan.
    - **En combinació amb FOLFOX com a tractament de primera línia** (juny 2011).
    - Com a segona línia, en combinació amb FOLFIRI, en pacients que han rebut un esquema basat en fluoropirimidines (excepte irinotecan) com a primera línia (juny 2011).
- **FDA (2006):** tercera línia de tractament del CCRM que expressin EGFR i que hagin progressat amb o després del tractament amb fluoropirimidines, oxaliplatí o irinotecan.

## **-Bevacizumab**

- **AEMiPS i EMEA (gener 2005)**
  - En combinació amb quimioteràpia basada en fluoropirimidines per al tractament de pacients amb carcinoma metastàtic de còlon o recte.
- **FDA (Febrer 2004)**
  - En combinació amb règims basats en 5-fluorouracil per al tractament en primera línia de malalts amb CCRM.

## **4.3. Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada**

### **-Cetuximab**

S'administra un cop per setmana. La primera dosi és de 400 mg/m<sup>2</sup> i la dosi de manteniment 250 mg/m<sup>2</sup> cada 7 dies. Cal utilitzar sèrum fisiològic per a la preparació. El temps de perfusió recomanat per a la dosi inicial és de 120 minuts. Les dosis setmanals posteriors es poden administrar en 60 minuts. La velocitat màxima de perfusió no ha de superar els 10 mg/min. Cal administrar al pacient un antihistamínic i un corticosteroide abans de cada dosi.

Cal conservar-lo en nevera, entre 2-8 °C.

No requereix ajustament de dosi en pacients d'edat avançada. Només s'ha avaluat l'ús del fàrmac en pacients amb funció renal i hepàtica adequades.

No s'han avaluat les interaccions de cetuximab amb altres tractaments.

### **-Panitumumab**

La dosi recomanada és de 6 mg/kg de pes corporal, administrada un cop cada dues setmanes. Panitumumab s'ha de diluir en una solució de clorur de sodi al 0,9% i la concentració final de panitumumab no ha d'excedir els 10 mg/ml.

### **-Bevacizumab**

La dosi recomanada de bevacizumab és de 5 mg/kg o 10 mg/kg de pes corporal administrats com perfusió intravenosa un cop **cada 2 setmanes** o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de pes corporal administrats una cop **cada 3 setmanes**.

No és necessari ajustar la dosi en pacients d'edat avançada. No s'han estudiat la seguretat i l'eficàcia en pacients amb insuficiència renal ni hepàtica.

La dosi inicial s'ha d'administrar en perfusió intravenosa durant 90 minuts. Si es tolera bé la primera perfusió, la segona pot administrar-se durant 60 minuts. Si es tolera bé la perfusió de 60 minuts, totes les perfusions següents es poden administrar durant 30 minuts. Bevacizumab no s'ha d'administrar o barrejar-se amb solucions de glucosa. Cal conservar-lo en nevera, entre 2-8 °C.

#### **4.4. Farmacocinètica**

##### **-Cetuximab**

Presenta una cinètica dosi dependent. Administrat a una dosi inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, el Vd va ser de 2,9 l/m<sup>2</sup> (amb un rang de 1,5-6,2 l/m<sup>2</sup>). La Cmax mitjana 185±55 micrograms per ml. L'aclariment mitjà va ser de 0,022 l/h per m<sup>2</sup> de superfície corporal. La semivida d'eliminació de cetuximab és prolongada, entre 70 i 100 hores.

##### **-Panitumumab**

Després de l'administració d'una dosi única de panitumumab en una infusió d'1 hora, l'àrea sota la corba de concentració-temps (AUC) va presentar un augment major que el proporcional a la dosi i l'aclariment (Cl) de panitumumab es va reduir de 30,6 a 4,6 ml/dia/kg quan la dosi es va incrementar de 0,75 a 9 mg/kg. Malgrat això, per dosis superiors a 2 mg/kg, l'AUC de panitumumab augmenta de forma aproximadament proporcional a la dosi. L'aclariment mitjà va ser de 4,9 ± 1,4 ml/kg/dia, respectivament. La semivida d'eliminació va ser aproximadament de 7,5 dies (3,6 a 10,9 dies).

##### **-Bevacizumab**

El valor mig del volum central (Vc) va ser de 2,73 l per dones i 3,28 l per homes. En la seva administració conjunta amb antineoplàstics, el valor mig del volum perifèric (Vp) va ser de 1,69 l per dones i 2,35 l per homes. Després de corregir en funció del pes corporal, el Vc per als homes va ser un 20% més gran que per a les dones. L'aclariment va ser de 0,188 i 0,220 l/dia per dones i homes, respectivament, amb una semivida d'eliminació de 18 dies aproximadament per a les dones i de 20 dies per als homes.

#### **4.5. Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'hospital/mercat**

El tractament òptim del CCR estadi IV depèn de diversos factors, com són la localització de les metàstasis (MTS), la teràpia a què ha estat sotmès el pacient en estadis previs de la seva malaltia, i d'altres factors propis del pacient, com l'edat, la comorbiditat i el seu estat general.

Es considera que aproximadament el 50-60% dels pacients diagnosticats de CCR evolucionaran a malaltia metastàtica, amb lesions que apareixeran, fonamentalment, a nivell hepàtic o pulmonar. Es calcula que les lesions hepàtiques en el context del CCRM es donen en el 60% dels pacients, les quals s'associen a un pronòstic molt pobre amb supervivències globals (SG) a 5 anys sense tractament actiu, en els casos de malaltia irreseccable, d'entre 0,4-4%. La resecció quirúrgica completa en el cas de MTS hepàtiques reseccables suposa un increment de l'SG a 5 anys de fins al 25-30% aproximadament, i es considera que la resecció completa de les MTS hepàtiques en el CCRM és l'únic tractament potencialment curatiu.

En aquest context terapèutic, s'ha d'indicar que en els últims anys s'han assolit millores considerables en l'SG dels pacients amb CCR metastàtic (CCRM), gràcies a la utilització de diferents combinacions d'agents quimioteràpics, en base amb el fluorouracil (5FU), folínic i irinotecan o oxaliplatí.

FOLFOX i FOLFIRI\* són 2 règims de QT considerats equivalents, a partir de l'evidència obtinguda de l'estudi GERCOR V308, en què pacients amb CCRM van rebre FOLFOX o FOLFIRI en primera línia, per ser tractats amb l'altre règim en el moment de la progressió, en segona línia. Es van obtenir TR i SLP similars amb els 2 esquemes emprats en primera línia, i es va considerar que les 2 seqüències eren igualment efectives en el tractament del CCRM.

\* FOLFOX i FOLFIRI

<b>FOLFIRI</b>	LV 200 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dies 1 i 2 FU 400 mg/m <sup>2</sup> bol dia 1 FU 600 mg/m <sup>2</sup> infusió durant 22 hores dies 1 i 2 IRI 180 mg/m <sup>2</sup> en 90 min dia 1	Cada 2 setmanes
<b>FOLFOX4</b>	LV 200 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dies 1 i 2 FU 400 mg/m <sup>2</sup> bol dies 1 i 2 FU 600 mg/m <sup>2</sup> infusió durant 22 hores dies 1 i 2 OX 85 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dia 1	Cada 2 setmanes
<b>FOLFOX6</b>	LV 400 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dia 1 FU 400 mg/m <sup>2</sup> bol dia 1 FU 2400 mg/m <sup>2</sup> infusió durant 46 hores OX 85-100 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dia 1	Cada 2 setmanes

En aquest context a partir de l'any 2004 apareixen els diferents anticossos monoclonals. En la taula següent es comparen entre ells els anticossos monoclonals en les seves característiques d'administració i, a continuació, en els apartats 5, 6 i 7 es comparen els aspectes d'eficàcia, seguretat i costos.

Nom	Panitumumab	Cetuximab	Bevacizumab
<b>Presentació</b>	Vectibix® 20mg/ml	Erbix® 5 mg/ml	Avastin®
<b>Posologia</b>	6 mg/kg cada 14 dies en 60 minuts. En primera línia en combinació amb FOLFOX.	Dosi de càrrega: 400 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores. Dosis de manteniment: 250 mg/m <sup>2</sup> /7 dies en 60 minuts. En primera línia en combinació amb quimioteràpia.	5-10 mg/kg cada 2 setmanes o 7,5-15 mg/kg administrats cada 3 setmanes. En primera línia en combinació amb 5 FU/folínic o 5 FU/folínic/irinotecan.
<b>Característiques diferencials</b>	Anticòs monoclonal IgG <sub>2</sub> humanitzat. No requereix monitoratge del malalt. No cal premedicació. Pauta d'administració cada 14 dies en lloc de setmanal (vs cetuximab), cosa que suposa menys càrrega de treball.	Anticòs monoclonal quimèric IgG <sub>1</sub> . Monitorar el malalt durant la infusió i almenys 1 h després. Cal administrar un antihistamínic com a premedicació. Major incidència de reaccions a la infusió.	Anticòs monoclonal quimèric. La 1a dosi s'ha d'administrar en perfusió endovenosa durant 90 minuts. Si es tolera, la 2a es pot administrar en 60 minuts. Si es tolera bé, les perfusions següents es poden administrar en 30 minuts

## 5. Avaluació de l'eficàcia

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

#### 5.1.1. Cetuximab

En data 21.7.2011 es va realitzar una cerca a MEDLINE amb les paraules clau "cetuximab" AND cancer AND (colon OR colorectal)" i amb el filtre d'assaig clínic.

Es disposa de l'informe EPAR de l'EMA (30.05.2008) i de l'informe CEDER de l'FDA. Els assaigs pivots pels quals es va aprovar cetuximab en l'EMEA són:

-EMR 62 202-013 o CRYSTAL (Van Cutsem *et al* 2009 i 2011)

-EMR 62 202-047 o OPUS (Bokemeyer *et al* 2009 i 2011)

Adicionalment es disposa dels resultats dels assaigs de fase III COIN (2011) i NORDIC (2011).

## Crystal

Van Cutsem E, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: the CRYSTAL trial. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:1408-17 i <i>J Clin Oncol</i> 2011; 29 (15): 2011-9					
<p><b>Disseny:</b> estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert, avaluació de resposta cega per comitè independent</p> <p><b>Nre. de pacients:</b> 1198 (599 pacients en el grup control i 599 en el grup actiu)</p> <p><b>Determinació KRAS:</b> el nre. de pacients amb KRAS inicialment avaluable van ser 540 (45%), 277 en grup actiu i 263 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.</p> <p>Posteriorment a la publicació dels resultats de l'anàlisi principal del 2007, amb una mitjana de seguiment de 29,7 mesos, es va extreure ADN de les mostres dels tumors utilitzades per l'anàlisi de l'expressió de l'EFGR mitjançant immunohistoquímica. Això va permetre identificar en 523 tumors més l'estat del KRAS, cosa que representava un increment del 45% de la població ITT de l'anàlisi inicial al 89% d'aquest anàlisi.</p> <p><b>Tractament grup actiu i tractament grup control:</b></p> <p>Grup control: FOLFIRI fins a progressió o toxicitat</p> <p>Grup actiu: FOLFIRI + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguit de 250 mg/m<sup>2</sup> setmanals) fins a progressió o toxicitat</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que reben la QT en primera línia</p> <p><b>Tipus d'anàlisi:</b> anàlisi per intenció de tractar (ITT)</p> <p><b>Variable principal:</b> supervivència lliure de progressió</p> <p><b>Altres variables:</b> resposta tumoral, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30), cirurgia amb intenció curativa.</p> <p>Valoració resposta cada 8 setmanes</p> <p>Amb la nova data de tall de maig del 2009, la durada mitjana de seguiment va ser de 46,8 mesos per FOLFIRI +cetuximab i 46,2 mesos per FOLFIRI</p>					
<b>Resultats (actualitzat 46 mesos de seguiment)</b>					
Variable avaluada	FOLFIRI + cetuximab (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
<b>Resultat principal</b>					
<b>Supervivència lliure progressió</b> (mesos) (IC 95%)	8,9 (8,0-9,5)	8 (7,6-9,0)	0,851 (0,726-0,998)	0,0479	
<b>Resultats secundaris</b>					
<b>Supervivència global</b>	19.9 mesos (18.5 - 21.3)	18.6 mesos (16.7 - 19.8)	HR = 0.878 (0.774-0,995)	0,042	
<b>Taxa de resposta % (n)</b>					
- CR	0,5% (3)	0,3% (2)			
- PR	46,4% (278)	38,4% (230)			
- SD	37,4% (224)	46,7% (280)			
- PD	8,8 % (53)	9% (54)			
- NA	6,8 (41)	5,5% (33)			
- ORR	46,9% (281)	38,7% (232)		0,0038	12,2
<b>Anàlisi de subgrups: KRAS</b>					
Variable avaluada	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	HR p		
<b>Supervivència lliure progressió</b> (mesos)					
Població KRAS (n=1063)	9,1 (8-9,6)	8,1 (7,5-9)	0,85 (0,72-1,01) p=0.07		
KRAS tipus natural (n=666)	9,9 (9-11,3)	8,4 (7,4-9,2)	0,69 (0,56-0,86) p=0.001		
KRAS mutata (n=397)	7,4 (6,1-8)	7,7 (7,3-9,2)	1,171 (0,88-1,54) p=0.26		
<b>Supervivència global</b>					
Població KRAS	20,2	18,7	0,88 (0,77-1,015) p=0.08		
KRAS tipus natural	23,5	20	0,79 (0,67-0,94) p=0.009		
KRAS mutata	16,2	16,7	1,03 (0,83-1,28) p=0.75		

<b>Taxa de resposta (%)</b>			
<b>KRAS tipus natural (n=666)</b>			
- CR	0,9% (3)	0% (0)	OR 2,069 (1,51-2,82) P=0.001
- PR	56,3% (178)	39,7% (139)	
- SD	31,6% (100)	46,3% (162)	
- PD	6% (19)	8,9% (31)	
- NA	5,1% (16)	5,1% (18)	
- ORR(IC95%)	57,3% (51,6-62,8)	39,7% (34,6-45,1)	
<b>KRAS mutat (n=397)</b>			
- CR	0% (0)	0% (0)	OR 0,822 (0,544-1,242)
- PR	31,3% (67)	40,2% (35)	
- SD	47,2% (101)	46,0% (40)	
- PD	11,2% (24)	8,0% (7)	
- NA	10,3% (22)	7,1 (13)	
- ORR (IC95%)	31,3% (25,2-38))	36,1% (29,1-43,5)	
<b>Qualitat de vida (EORTC-QLQ30)</b>	No avaluable (només 37 pacients van respondre el qüestionari)		

\*FOLFIRI: cada 14 dies, irinotecan (180 mg/m<sup>2</sup> dia 1)+5 FU (400 mg/m<sup>2</sup> en bol seguit de 2400 mg/m<sup>2</sup> infusió 46 h) + folinic (400 mg/m<sup>2</sup> dia 1)

Adicionalment, en l'anàlisi de les dades actualitzades, els autors presenten un anàlisi de l'impacte clínic de les mutacions BRAF en els pacients KRAS *wild-type* (n=625). Els resultats, que s'inclouen a la taula següent, indiquen que els pacients amb la doble *wild-type* tenen un menor risc de progressió de la malaltia i majors taxes de resposta quan reben la combinació de FOLFIRI +cetuximab:

	<b>KRAS wild-type/BRAF wild-type (n=566)</b>		<b>KRAS wild-type/BRAF mutat (n=59)</b>	
	<b>FOLFIRI+cetuximab (n=277)</b>	<b>FOLFIRI (n=289)</b>	<b>FOLFIRI+cetuximab (n=26)</b>	<b>FOLFIRI (n=33)</b>
<b>SG</b>	25,1 (22,5-28,7)	21,6 (20-24,9)	14,1 (8,5-18,5)	10,3 (8,4-14,9)
<b>HR (IC95%), p</b>	0,830 (0,687-1) p=0.0547		0,908 (0,507-1,624) p=0,74	
<b>SLP</b>	10,9 (9,4-11,8)	8,8(7,6-9,4)	8 (3,6-9,1)	5,6 (3,5-8,1)
<b>HR (IC95%), p</b>	0,673(0,528-0,858) p=0.0013		0,934 (0,425-2,056) p=0,87	
<b>ORR</b>	61 (55-66,8)	42,6 (36,8-48,5)	19,2 (6,6-39,4)	15,2 (5,1-31,9)
<b>OR (IC95%), p</b>	2,175 (1,551-3,051) p<0.001		1,084 (0,264-4,446) p=0,91	

## Opus

<p><b>Bokemeyer C, et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Onc 2009; 27,5: 663-670 i Ann Oncol 2011; 22(7): 1535-46</b></p> <p><b>Disseny:</b> estudi fase II, multicèntric, aleatoritzat, obert, avaluació de resposta cega</p> <p><b>Nre. de pacients:</b> 337 (168 pacients en el grup control i 169 en el grup actiu)</p> <p><b>Determinació KRAS:</b> el nre. de pacients amb KRAS valorable van ser inicialment 233 (69%), 113 en grup actiu i 120 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13. Posteriorment, els autors van realitzar l'ADN extret de les mostres de teixit dels tumors, incrementant a 315 les mostres de pacients amb KRAS avaluable.</p> <p><b>Tractament grup actiu i tractament grup control:</b> Grup control: FOLFOX4 fins a progressió o toxicitat Grup actiu FOLFOX4 + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguit de 250 mg/m<sup>2</sup> setmanals) fins a progressió o toxicitat</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que reben la QT en primera línia</p> <p><b>Criteris exclusió:</b> tractament previ amb oxaliplatí i QT prèvia per c. colorectal excoent QT adjuvant amb interval lliure de malaltia&gt;6 mesos</p> <p><b>Tipus d'anàlisi:</b> anàlisi per intenció de tractar (ITT)</p> <p><b>Variable principal:</b> resposta tumoral</p> <p><b>Altres variables:</b> supervivència lliure de progressió, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30) Valoració resposta cada 8 setmanes No es va avaluar la qualitat de vida</p>
--



<b>Resultats OPUS</b>					
Variable avaluada	FOLFOX4 + cetuximab (n=169)	FOLFOX4 (n=168)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
<b>Resultat principal</b>					
Taxa de resposta % (n)					
- CR	1% (2)	0,6% (1)			
- PR	44% (75)	35% (59)			
- SD	40% (67)	45% (76)			
- PD	11 % (18)	13% (21)			
- NA	7% (4)	7% (11)			
- ORR (IC95%)	46% (38-53)	36% (29-44)	1,51 (0,975-2,355)	0,064	--
<b>Resultats secundaris</b>					
Supervivència lliure progressió (mesos) (IC 95%)	7,2 (5,6-7,7)	7,2 (6,0-7,8)	0,931	0,62	
Supervivència global	18,3 (14,8-20,4)	18 (16,7-21,8)	1,01 (0,79-1,30)	0,91	
<b>Anàlisi de subgrups: KRAS</b>					
Variable avaluada	FOLFOX4 + cetuximab	FOLFOX4	HR		
Supervivència lliure progressió (mesos) (IC 95%) Població KRAS (n=315)	7,3 (5,6-7,8)	7,2 (6-7,8)	0,94 (0,7-1,2) p=0,67		
KRAS tipus natural (n=179)	8,3 (7,2-12,0)	7,2 (5,6-7,4)	0,57 (0,37-0,85) P=0.0064		
KRAS mutat (n=136)	5,5 (4,0-7,3)	8,6 (6,5-9,4)	1,72 (1,1-2,7) P=0.0153		
Variable avaluada	FOLFOX4 + cetuximab	FOLFOX4	HR		
Taxa de resposta (%) KRAS tipus natural (n=179)					
- CR	4% (3)	1% (1)			
- PR	54% (44)	33% (32)			
- SD	29% (24)	43% (42)			
- PD	6% (5)	15% (15)			
- NA	7% (6)	7% (7)			
- ORR(IC95%)	57% (46-68)	34% (25-44)	2,5(1,3-4,7) p=0.0027		
KRAS mutat (n=164)					
- CR	0% (0)	3%(2)			
- PR	34% (26)	49% (29)			
- SD	47% (36)	36% (21)			
- PD	17%(13)	8% (5)			
- NA	3%(2)	3% (2)			
- ORR(IC95%)	34% (23-46)	53% (39-66)	0,46 (0,23-0,92) p=0,0290		
Supervivència global (mesos) (IC 95%)					
Població KRAS (n=315)	18,3 (14,8-20,4)	18,5 (16,7-21,8)	1,03 (0,79-1,3)P=0,81		
KRAS tipus natural (n=179)	22,8 (19,3-25,9)	18,5 (16,4-22,6)	0,85 (0,59-1,21) p=0,39		
KRAS mutat (n=164)	13,4 (10,5-17,7)	17,5 (14,7-24,8)	1,29(0,87-1,9) p=0.20		

Bokemeyer et al va realitzar un anàlisi posterior dels biomarcadors a partir de l'ADN extret de les mostres de teixit dels tumors. Es va analitzar la mutació del *KRAS* i *BRAF* emprant una tècnica de PCR. Les dades obtingudes amb l'estudi es descriuen a continuació.

- De les 315 mostres de pacients amb *KRAS* avaluable (93%), 179 tumors (57%) eren *KRAS wild type*. Onze dels 309 (4%) tumors amb *KRAS/BRAF* avaluable (tots *KRAS wild type*) tenien també mutat el gen *BRAF*.

- L'addició de cetuximab a FOLFOX-4 va millorar significativament l'SLP (hazard ratio 0.567,  $P = 0.0064$ ) i la resposta (odds ratio 2.551,  $P = 0.0027$ ) en pacients amb tumors *KRAS wild-type*.

Van Cutsem, Bokemeyer i cols han publicat recentment (*Ann Oncol 2011*) una anàlisi conjunta dels resultats dels pacients amb tumors *KRAS wild-type* **segons la localització de les metàstasis**. Van agrupar els pacients segons si la malaltia metastàtica es limitava al fetge (LLD) o no (non-LLD), malgrat aquests grups no s'havien considerat al disseny de l'estudi. Es van comparar les taxes de resposta, de metastasectomia, de resecció R0, l'SLP i l'SG d'ambdós braços de tractament.

	QMT			QMT+cetuximab		
	Global	LLD	Non-LLD	Global	LLD	Non-LLD
<b>CRYSTAL</b>	N=350	N=72	N=278	N=316	N=69	N=247
RR,%	39.7	44.4	38.5	57.3	69.6	53.8
R0R, %	2.0*	5.6	1.1	5.1*	13.0	2.8
SLP, mesos (mitjana)	8.4	9.2	8.1	9.9	11.8	9.5
SG, mesos (mitjana)	20.0	27.7	17.4	23.5	27.8	22.5
Metastasectomia (%)	4,6			7,9 (OR 1,82, (0,96-3,47))		
<b>OPUS</b>	N=97	N=23	N=74	N=82	N=25	N=57
RR,%	34.0	39.1	32.4	57.3	76.0	49.1
R0R, %	3.1	4.3	2.7	7.3	16.0	3.5
SLP, mesos (mitjana)	7.2	7.9	6.0	8.3	11.9	7.6
SG, mesos (mitjana)	18.5	23.9	16.4	22.8	26.3	19.8
Metastasectomia (%)	3			12 (p=0.024)		

R0R= taxa de resecció completa

\*Diferències estadísticament significatives

Els resultats indiquen que la combinació de cetuximab amb QMT obtenia millors respostes (SLP, SG, ORR), però que no hi ha diferències significatives en la resposta al tractament ni en la taxa de resecció completa entre els pacients amb afectació exclusivament hepàtica i els d'afectació extrahepàtica. Existeixen però diferències significatives en la taxa de resecció completa entre els pacients tractats amb i sense cetuximab de l'estudi CRYSTAL: 5,1 i 2%, OR: 2,65 (1,08-6,5) i en el percentatge de pacients sotmesos a metastasectomia entre ambdós grups de tractament i en ambdós estudis.

#### -Validesa CRYSTAL i OPUS

- L'objectiu principal és SLP en l'estudi CRYSTAL i TR en l'estudi OPUS, sent l'SG objectiu secundari en ambdós estudis. A dia d'avui segueix sent l'SG el paràmetre considerat estàndard d'or, tot i les dificultats de valoració en cohorts que reben 2 o més línies de tractament posteriors, amb creuament dels braços inclosos.
- El disseny d'ambdós estudis és obert. La TR i l'SLP va ser avaluada per un comitè independent.
- Les característiques basals dels respectius grups de tractament estaven ben balancejades.
- El comparador es considera adequat.
- Es van incloure pacients amb malaltia metastàtica inicialment no resecable, però sense definir els criteris de no-resecabilitat.

- La mida de la mostra de l'estudi CRYSTAL es va dissenyar per detectar un HR de 0,8 en l'SLP entre els grups amb i sense cetuximab. En el cas de l'OPUS, la diferència esperada en la TR era de com a mínim un 20% entre ambdós grups de tractament (70% FOLFOX+cetu vs 50% FOLFOX, 66% per pacients amb ECOG 0-1 i 45% per ECOG 2).
- L'anàlisi de les dades s'especificava al protocol que era per ITT però a l'estudi OPUS només es van analitzar 337 dels 344 aleatoritzats i al CRYSTAL 1198 dels 1217 aleatoritzats.
- La determinació de KRAS *wild-type* es va realitzar *post hoc*. D'altra banda, les diferències trobades en l'SLP de la població KRAS *wilde-type*, d'1,5 mesos i 1,1 mesos respectivament pels estudis CRYSTAL i OPUS, malgrat ser estadísticament significatives i favorables a cetuximab, ens col·loquen en el debat del que es considera clínicament rellevant. També existeix la incertesa de la determinació adequada del KRAS en la pràctica clínica.
- Cal tenir en compte però que cap dels estudis considera al disseny el subgrup de població amb metàstasis exclusivament hepàtiques i es tracta d'una anàlisi retrospectiva de les dades, per tant ens dificulta la validesa de l'extrapolació de conclusions sobre aquest subgrup de pacients.
- No es va avaluar la qualitat de vida dels pacients.

## Coin

**Maughan TS, Adams R, Smith C et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. The Lancet 2011, 377; 9783: 2103 - 2114**

**Disseny:** Estudi en fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert  
**Nre. de pacients:** 1630 pacients amb CCRM no operable  
**Determinació KRAS:** el nre. de pacients amb KRAS valorable va ser 1316 (81%), 729 (55%) eren *wild-type*. Es van fer determinacions d'NRAS, BRAF i EGFR  
**Tractament grup actiu i tractament grup control:**  
 Grup control: oxaliplatí + fluoropiridina (5-FU ó capecitabina)  
 Grup actiu: oxaliplatí + fluoropiridina (5-FU ó capecitabina) + cetuximab  
**Criteris d'inclusió:** pacients amb càncer colorectal metastàtic que reben la QT en primera línia  
**Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per ITT  
**Variable principal:** Supervivència global en pacients KRAS *wild-type*  
**Altres variables:** Supervivència lliure de progressió, Taxa de resposta

### Resultats

Variable avaluada Pacients KRAS <i>wild-type</i>	Ox + fluoropirimidina + cetuximab N=362	Ox + fluoropirimidina N=367	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
<b>Resultat principal</b> Supervivència global (mesos)	17.0	17.9	1,04 (0,87-1,23)	0,067	
<b>Resultats secundaris</b>					
Supervivència lliure de progressió (mesos)	8.6	8.6	0,96 (0,82-1,12)	0,60	
Taxa de resposta	64%	57%	Or=1.35	0,049	
Taxa de resecció completa (metàstasis hepàtiques)	15%	13%		NS	

### -Validesa COIN

- El disseny de l'estudi és obert.
- El comparador es considera adequat.
- La mida de mostra es va calcular per detectar en la població KRAS *wild-Type* un HR de 0,76 en l'SG.
- La variable principal d'eficàcia és la supervivència global, que es considera adequada.

- La TR no va ser avaluada per un comitè independent atès que la variable principal era l'SG.
- L'anàlisi de subgrups segons KRAS es va realitzar prospectivament.
- Cetuximab no va mostrar benefici en SG ni en SLP.
- En una anàlisi intermedia es va observar que la incidència de diarrea de grau 3-4 era superior a l'esperada en els pacients tractats amb cetu+cape (30%). En conseqüència es va disminuir la dosi de 1000 mg/m<sup>2</sup>/12 h a 850 mg/m<sup>2</sup>/12 h, quan ja s'havien aleatoritzat el 73% dels pacients. El 19% dels pacients del grup cetuximab va iniciar el tractament amb la dosi reduïda.
- El percentatge de pacients que va rebre tractament de segona línia va ser estadísticament diferent (54% vs 65% per als grups de tractament i control, respectivament, p=0.0061).
- No s'especifica la taxa de resecció completa dels pacients amb KRAS no mutat, però si la taxa de resecció de les metàstasis exclusivament hepàtiques, sense observar-ne diferències significatives.
- No es van observar diferències significatives en l'SG ni en l'SLP entre ambdós grups de tractament, independentment de la quimioteràpia concomitant.
- La taxa de resposta va augmentar significativament amb la combinació amb cetuximab.
- La supervivència global variava en funció de l'estat mutacional independentment del tractament rebut:
  - o BRAF mutat: 8,8 mesos (4,5-27,4);
  - o KRAS mutat: 14,4 mesos (8,5-24), i
  - o Global *wild type*: 20,1 mesos (11,5-31,7).
- No es va avaluar la qualitat de vida dels pacients.

## Nordic

Tveit K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The Nordic VII Study (NCT00145314) by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. Ann Oncol 2010;21:VIII9 (abstr LBA20). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 365)						
<p><b>Disseny:</b> Estudi de fase III, aleatoritzat, obert</p> <p><b>Nre. de pacients:</b> 571 pacients amb CCRM. no operable. 566 pacients avaluables en anàlisi per intenció de tractar</p> <p><b>Determinació KRAS:</b> el nre. de pacients amb KRAS valorable va ser 487 (87%), 40% eren <i>wild-type</i>.</p> <p><b>Tractament grup actiu i tractament grup control:</b></p> <p>Grup A: oxaliplatí 85 mg/m<sup>2</sup> dia 1+ 5-FU500 mg/m<sup>2</sup> + LV 60 mg/m<sup>2</sup> dia 1-2 (FLOX)</p> <p>Grup B: oxaliplatí + 5-FU + LV + cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> 1a dosi, després 250 mg/m<sup>2</sup>/setmana)</p> <p>Grup C: oxaliplatí + 5-FU + LV(x16 cicles) + cetuximab + (Oxaliplatí+5-FU+LV si progressió)</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> pacients amb càncer colorectal metastàtic que reben la QT en primera línia</p> <p><b>Variable principal:</b> Supervivència lliure de progressió</p> <p><b>Altres variables:</b> Supervivència global, Taxa de resposta</p> <p><b>Tipus d'anàlisi:</b> ITT</p>						
Resultats						
Variable avaluada	A	B	C	Diferències (B vs.A)		
				HR	P	OR
<b>Resultat principal</b> Supervivència Lliure de progressió (mesos)	7,9 (ITT)	8,3 (ITT)	-	0,89 (0,72-1,11)	0,31	
	8,3 (KRAS)	8,3 (KRAS)	-	0,92 (0,73-1,16)	0,48	
	8,7 (KRASwt)	7,9 (KRASwt)	-	1,07 (0,79-1,45)	0,66	
	7,8 (KRASmut)	9,2 (KRASmut)	-	0,71 (0,50-1,03)	0,07	

<b>Resultats secundaris</b>						
Supervivència global (mesos)	20,4 (ITT)	19,7 (ITT)	20,3 (ITT)	1,06	0,67	
	22,0 (KRAS)	20,1 (KRAS)	21,4 (KRAS)	(0,83-1,35)	1,10	0,50
	22,0 (KRASwt)	20,1 (KRASwt)	21,4 (KRASwt)	(0,73-1,16)	1,14	0,66
	20,4 (KRASmut)	21,1 (KRASmut)	20,5 (KRASmut)	(0,80-1,61)	1,03	0,89
				(0,68-1,57)		
Taxa de resposta	41 (ITT)	49 (ITT)	47 (ITT)	-	0,15	1,35
	45 (KRAS)	47 (KRAS)	48 (KRAS)	-	0,61	(0,90-2,02)
	47 (KRASwt)	46 (KRASwt)	51 (KRASwt)	-	0,87	1,12
	40 (KRASmut)	49 (KRASmut)	42 (KRASmut)	-	0,31	(0,72-1,74)
						0,96
						(0,55-1,69)
						1,44
						(0,72-2,90)

#### -Validesa Nordic

- El disseny de l'estudi era obert.
- La variable principal d'eficàcia era l'SLP.
- Cetuximab associat a la combinació d'oxaliplatí amb 5 FU i folínic no va suposar cap benefici en SLP, SG ni TR.
- No es va avaluar la qualitat de vida.

#### 5.1.2. Panitumumab

En data 21.7.2011 es va realitzar una cerca a MEDLINE amb les paraules clau "panitumumab" AND cancer AND (colon OR colorectal)" i amb el filtre d'assaig clínic.

#### Prime

**Douillard JY, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28:4697-4705.**

**Disseny:** Assaig clínic fase III, obert, multicèntric, internacional, randomitzat 1:1.

**Nre. de pacients:** 1.183 (593 pacients en el grup de panitumumab i 590 en el grup control). El 93% dels malalts tenien la determinació de KRAS i 656 (69%) eren KRAS *wild-type*

**Criteris d'inclusió:**

- Pacients majors de 18 anys amb diagnòstic de CCRM
- Sense tractament previ (1a línia)
- Estat funcional ECOG 0-2

**Criteris exclusió:**

- Tractament previ amb oxaliplatí

**Tractament:**

**Grup actiu:** Panitumumab 6 mg/Kg + FOLFOX4 cada 2 setmanes

**Grup control:** FOLFOX4 cada 2 setmanes

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

**Variable principal:** Supervivència lliure de progressió

**Altres variables:** Supervivència global, resposta tumoral (RECIST), reseabilitat metàstasis

Valoració resposta cada 8 setmanes

**Resultats anàlisi final:**

#### KRAS *wild-type*

	PANI + FOLFOX4 N= 325	FOLFOX4 N= 331	HR	p	NNT
<b>Resultat principal</b>					
SLP mitjana (mesos)	9,6	8	0,80 (0,66-0,97)	P= 0,02	-
<b>Resultats secundaris</b>					
Supervivència global (mesos)	23,9	19,7	0,83 (0,67-1,02)	P=0,17	-
ORR	55%	48%	OR 1,35	P=0,068	

<b>KRAS mutat</b>					
<b>Resultat principal</b>					
SLP mitjana (setmanes)	7,3	8,8	1,29 (1,04-1,62)	P= 0,02	-
<b>Resultats secundaris</b>					
Supervivència global (mesos)	15,5	19,3	1,24 (0,98-1,57)	P=0,15	-
ORR	40	40	0,98 (0,65-1,47)	P=0,92	
Metastasectomia (%)	10,5	9,4			
Resecció completa (%)	8,3	7			
Qualitat de vida	No avaluada				

**Siena et al** van realitzar un subanàlisi de l'eficàcia segons l'ECOG a partir de l'anàlisi primari d'eficàcia. L'anàlisi va incloure 1150 pacients i tenia com a objectiu avaluar el valor predictiu del valor del performance status ECOG en l'SLP (ECOG 0-1 vs ECOG 2) amb panitumumab + FOLFOX vs FOLFOX.

Resultats:

	WT KRAS (n=656)		WT KRAS ECOG 0/1 (n=616)		WT KRAS ECOG 2 (n=40)	
	Pani+FOLFOX	FOLFOX	Pani+FOLFOX	FOLFOX	Pani+FOLFOX	FOLFOX
<b>SLP (mesos)</b>	9,6 HR 0,8 (0,33-0,97) p=0,02	8	10,4 HR 0,77 (0,62-0,96) p=0,004	8	4,8 HR 2,30 (1,08-4,89) p=0,03	7,6
<b>SG (mesos)</b>	23,9 HR 0,83 (0,67-1,02)	19,7	25,8 HR 0,77 (0,62-0,96) p=0,018	20,7	7 HR 1,83 (0,9-3,75) p=0,097	11,7
<b>TR IC 95%</b>	55 50-61	48 42-53	58 52-63 OR: 1,35, p=0,068	48 42-54	20 6-44	45 23-68
<b>CR</b>	0	0,3	0	0,3	0	0
<b>PR</b>	55	47	58	48	20	45
<b>SD</b>	30	36	30	36	35	45
<b>Progressió</b>	7	11	7	11	10	10

### Validesa

- D'igual manera que el CRYSTAL, l'objectiu principal és SLP, sent l'SG objectiu secundari en ambdós estudis. A dia d'avui segueix sent la SG el paràmetre considerat estàndard d'or, tot i que les dificultats de valoració en cohorts que reben 2 o més línies de tractament posteriors, amb creuament dels braços inclosos.
- La mida de la mostra es va modificar per avaluar els pacients segons l'estat mutacional del KRAS. En la població KRAS *wild-type* s'esperava detectar un HR de 0,71 en l'SLP entre pani+FOLFOX i FOLFOX.
- Després del tractament d'estudi, el 8% dels pacients del grup pani-FOLFOX i el 18% dels pacients del grup FOLFOX van rebre tractament amb anticossos anti-EGFR. La mitjana de temps fins aquest tractament va ser de 18 i 11 mesos pel grup amb i sense panitumumab, respectivament.
- El 62% dels pacients del grup FOLFOX i el 53% del grup pani-FOLFOX van rebre posterior quimioteràpia (incloent oxaliplatí, irinotecan i/o fluoropirimidines), la qual va incloure bevacizumab en el 12 i 15% dels pacients, respectivament.
- La mitjana de cicles de tractament i la intensitat relativa de dosi van ser similars entre ambdós braços de tractament.

- Malgrat la mida de la mostra dels pacients amb ECOG 2 és petita, aquest subgrup de pacients sembla tenir un perfil diferent de benefici risc que fa inadequat l'ús d'agents biològics en combinació amb la quimioteràpia.
- Panitumumab millora estadísticament significativa en l'SLP i en la taxa de resposta en pacients KRAS *wild-type*.
- En els pacients amb tumors mutats, els resultats van ser pitjors amb la combinació de FOLFOX i panitumumab que amb FOLFOX en monoteràpia.
- Una quarta part dels pacients van rebre tractament anti-EGFR en finalitzar el protocol i abans de l'anàlisi final d'eficàcia, fet que probablement va afectar la supervivència global.
- No es van observar diferències significatives en les taxes de resecció completa i metastasectomia.
- No es va avaluar la qualitat de vida.
- Inicialment l'agència avaluadora de medicaments europea va denegar l'aprovació de la indicació com a tractament de 1a línia, adduint l'escassa rellevància clínica del benefici en SLP que suposava l'addició del fàrmac, sense impacte en l'SG ni en la qualitat de vida, respecte l'increment de la toxicitat que implica. Addicionalment, atès que els resultats de l'estudi van ser desfavorables en pacients amb KRAS mutat, el comitè justificava també la seva decisió basant-se en la incertesa existent sobre la correcta determinació d'aquest gen i les conseqüències que es derivarien de l'administració del fàrmac a pacients amb KRAS mutat. Posteriorment, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA va revisar novament les dades de l'estudi i va considerar que alguns subgrups (sense especificar) es podien beneficiar del tractament. Així, el juny de 2011, va aprovar l'ampliació de la indicació de panitumumab en pacients amb *wild-type* KRAS CCRM considerant positiu el balanç benefici-risc del fàrmac.

### 5.1.3. Bevacizumab

En data 21.7.2011 es va realitzar una cerca a MEDLINE amb les paraules clau “bevacizumab” AND cancer AND (colon OR colorectal)” i amb el filtre d’assaig clínic.

Es disposa de l’informe EPAR de l’EMA i de l’informe CEDER de l’FDA. L’estudi pivot pel qual es va aprovar bevacizumab a l’EMA és l’estudi de Hurwitz et al, que es descriu a continuació.

#### Hurwitz

**Hurwitz et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350; 23: 2335-42.**

**Disseny:** assaig fase III, aleatoritzat, doble cec amb control actiu, de superioritat, en el qual es va estudiar bevacizumab en combinació amb un règim d’irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> en bol i àcid folínic 20 mg/m<sup>2</sup> (IFL) com a tractament en primera línia de CCRM.

**Nre. pacients:** 813 pacients

**Criteris d’inclusió:** els pacients es van incloure en l’estudi si eren majors de 18 anys, tenien una puntuació segons la ECOG de 0 o 1 i una supervivència esperada de més de 3 mesos.

**Tractaments:**

- Braç 1: IFL setmanal durant 4 setmanes repetint el cicle cada 6 setmanes + placebo cada 2 setmanes (braç 1, n=411)
- Braç 2: IFL setmanal durant 4 setmanes repetint el cicle cada 6 setmanes + bevacizumab 5 mg/kg cada 2 setmanes (braç 2, n=402).

Tal com estava especificat al protocol, un tercer grup de 110 pacients van rebre bevacizumab 5 mg/kg cada 2 setmanes, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i àcid folínic 500 mg/m<sup>2</sup> setmanal durant 6 setmanes repetint el cicle cada 8 setmanes (FU/LV/BV). La inclusió de pacients en aquest tercer grup es va parar un cop es va considerar acceptable la seguretat del règim IFL+bevacizumab i no es van incloure les dades en l’anàlisi dels resultats.

**Objectius:**

- **primari:** supervivència global
- **secundaris:** supervivència lliure de malaltia, resposta parcial i resposta completa, duració de les respostes i qualitat de vida.

#### Resultats

Objectiu	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
<b>Primari</b>		
Supervivència mitjana (mesos)	15,6	20,6
IC 95%	14,29-16,99	18,46-24,18
HR (mort)		0,66
P		<0,001
<b>Secundari</b>		
Supervivència a l’any (%)	63,4	74,6
P		<0,001
NNT		8,9
Supervivència lliure de malaltia (mesos)	6,2	10,6
IC 95%	5,59-7,66	9,03-11,04
HR (progressió)		0,54
P		<0,001
Resposta global	34,8	44,8
IC 95%	30,2-39,6	39,9-49,8
P		0,004
Resposta completa (%)	2,2	3,7
Resposta parcial (%)	32,6	41,0
Temps mitjà a la progressió (mesos)	7,1	10,4
IC 95%	5,95-9,07	9,30-11,66
HR (recaiguda)		0,62
p		0,001
<b>Anàlisi de subgrups*</b>		
ECOG		
0	17,9	24,2 (HR 0,66)
>=1	12,1	14,9 (HR 0,69)
Localització primària del tumor		
Còlon	15,7	19,5 (HR 0,74)
Recte	14,9	24,2 (HR 0,47)
Nombre d’òrgans amb metàstasi		
1	17,9	20,5 (HR 0,75)
>1	14,6	19,9 (HR 0,62)

\*Totes les diferències excepte el nombre d’òrgans amb metàstasi van ser significatives.



Posteriorment, Hurwitz i cols van publicar l'anàlisi de les dades referents al grup que va rebre **FU/LV/BV** branca prematurament suspesa després que l'anàlisi preliminar confirmés la seguretat da branca IFL+BVZ. Es descriuen les dades referents a eficàcia i seguretat dels pacients assignats a aquest braç, comparades amb els pacients que van rebre el règim IFL + placebo i que havien estat enrolats en el moment en què es va parar l'aleatorització de pacients al braç FU/LV/BV. En total es van aleatoritzar a rebre IFL+placebo 100 pacients i 110 a rebre FU/LV/BV.

Hurwitz et al. Bevacizumab in combination with Fluorouracil and Leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 23; 15: 3502-3508.		
Objectiu	IFL + placebo	FU/LV/BV
<b>Primari</b>		
Supervivència mitjana (mesos)	15,1	18,3
HR (mort)		0,82
P		0,2521
<b>Secundaris</b>		
Supervivència lliure de malaltia (mesos)	6,8	8,8
HR (progressió)		0,86
IC 95%		0,60-1,24
p		0,4192
Resposta global	37	40
Duració mitjana de la resposta (mesos)	7,2	8,5
IC 95%	5,36-10,97	6,21-10,78
P		0,6556
Qualitat de vida		NS

#### -Validesa

- El disseny de superioritat i doble cec de l'estudi es considera adequat, excepte pel comparador. En el nostre entorn, ja en el moment de publicació dels resultats de l'estudi, es considerava el correcte comparador FOLFIRI o FOLFOX. En la taula següent es comparen les dosis dels esquemes indicats:

<b>IFL</b>	LV 20 mg/m <sup>2</sup> bol FU 500 mg/m <sup>2</sup> bol IRI 125 mg/m <sup>2</sup> en 90 minuts	Setmanalment per 4 setmanes de cada 6
<b>mIFL</b>	LV 20 mg/m <sup>2</sup> bol dies 1 i 8 FU 500 mg/m <sup>2</sup> bol dies 1 i 8 IRI 125 mg/m <sup>2</sup> en 90 minuts dies 1 i 8	Cada 3 setmanes
<b>FOLFIRI</b>	LV 200 mg/m <sup>2</sup> en 2 hores dies 1 i 2 FU 400 mg/m <sup>2</sup> bol dia 1 FU 600 mg/m <sup>2</sup> infusió durant 22 hores dies 1 i 2 IRI 180 mg/m <sup>2</sup> en 90 min dia 1	Cada 2 setmanes

- L'objectiu principal és SG, considerat l'estàndard d'or en aquesta patologia.
- Es va calcular la mida de la mostra per detectar superioritat en l'SG de BVZ + IFL respecte IFL (HR=0,75).
- Inicialment els pacients es van aleatoritzar a tres grups de tractament: BVZ+IFL, BVZ+FU+LV o placebo + IFL. Després d'aleatoritzar 313 pacients van realitzar una anàlisi intermèdia de seguretat (per part d'un comitè no cec) i per comprovar la seguretat de la combinació BVZ+IFL. En ser positius els resultats de l'anàlisi i segons s'especificava al protocol de l'estudi, es va acordar tancar el grup de tractament BVZ+FU+LV.
- El comparador IFL + bevacizumab respecte IFL sol és un règim diferent a l'utilitzat al nostre entorn. Actualment, FOLFIRI o FOLFOX, amb administració del 5 FU en infusió, suposen la base del tractament actual en primera i segona línia del càncer colorectal metastàtic. D'altra banda, XELOX ha obtingut resultats equivalents a FOLFOX.
- Ambdós grups de tractament estaven balancejats. La mitjana d'edat dels pacients inclosos va ser de 59,4 anys. Un 61% i un 63% dels pacients en els braços 1 i 2 tenien més d'un lloc de metastasi i en un 81% i un 77% dels casos el tumor primari estava localitzat a nivell del còlon. La durada de la malaltia metastàtica era de 4 mesos de mitjana. Un 87,6% en el braç 1 i un 87,1% en el braç 2 havien estat sotmesos a cirurgia com a tractament previ.

- La mitjana de la durada del tractament va ser superior per al grup intervenció (40,4 setmanes vs 27,6 setmanes).
- Aproximadament un 50% de pacients en cada grup va rebre tractament de segona línia. Els pacients aleatoritzats al grup IFL+placebo no podien rebre bevacizumab com a tractament de segona línia.
- La comparació del règim d'IFL sol o amb bevacizumab en primera línia de CCRM mostra una millora en la supervivència mitjana de 5 mesos.

#### **-Validesa externa**

- Si teòricament es considera la infusió de 5-FU més activa que el bol, en l'assaig es veuria afavorida la branca del bevacizumab.
- D'altra banda, es van seleccionar pacients amb bon estat funcional (ECOG 0-1) fet que implica un pronòstic més favorable que la població general amb CCRM.
- Per aquesta raó, l'extrapolació de les dades en el nostre àmbit pel que fa a benefici clínic són incertes.
- S'afegeix a aquesta incertesa el desconeixement que existeix sobre el mecanisme exacte pel qual els fàrmacs antiangiogènics actuen, ja que pot ser que el benefici sigui degut al seu propi efecte inhibidor de l'angiogènesi o que sigui degut a una millora de la disponibilitat a nivell tumoral de la quimioteràpia amb què es combina. A dia d'avui no disposem de cap criteri molecular de selecció de malalts amb més possibilitat de respondre.
- Respecte a la **qualitat de vida** dels pacients inclosos en l'estudi pivot de Hurwitz i cols, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós braços. El temps al deteriorament en la qualitat de vida segons l'escala específica de càncer colorectal, la mitjana de temps al deteriorament, la puntuació total del Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal o la puntuació en la qualitat de vida basal i final van ser similars.

#### **Altres assaigs no inclosos en l'avaluació de les agències reguladores:**

Disposem també d'altres assaigs clínics que avaluen l'ús de bevacizumab en combinació amb diferents tractaments com a primera línia de tractament:

- Saltz et al.(2008 BVZ+FOLFOX, envers FOLFOX).
- Kabbnavar et al (2003 i 2005), fase II que compara l'administració d'un règim de FU/LV sol o en combinació amb bevacizumab.
- Masi et al: estudi de fase II que avalua l'addició de bevacizumab a l'esquema FOLFOXIRI com a tractament de primera línia del CCRM.
- Fuchs et al. (2007: BVZ+FOLFIRI o BVZ+IFL).

Saltz

**Bevacizumab afegit (o no) a FOLFOX4 o XELOX en primera línia de càncer colorectal metastàtic.**  
**Saltz et al., J Clin Oncol 2008. Modificació de l'estudi NO16966.**

**-Disseny:** Fase III aleatoritzat, obert, de no-inferioritat, disseny creuat 2x2.  
Inicialment l'estudi NO16966 es va dissenyar per comparar XELOX amb FOLFOX4. Posteriorment, es va esmenar per avaluar l'impacte d'afegir bevacizumab i cada branca es va dividir en dos, amb bevacizumab i sense bevacizumab. Quan es va començar a afegir bevacizumab, ja s'havien inclòs 635 pacients, els quals no es van tenir en compte en l'anàlisi. L'estudi comença de nou en aquest moment, incloent 1400 pacients per a 4 branques.

**-Nre. de pacients:** 1401 (350-351 en cadascuna de les 4 branques)

**-Tractament:**

- **grup actiu:** FOLFOX4 o XELOX+ bevacizumab 5 mg/Kg/14 dies (si FOLFOX) o 7,5 mg/Kg/21 dies (si XELOX).
- **grup control** FOLFOX4 o XELOX+placebo

El tractament es va mantenir fins a progressió, cirurgia o durant 48 setmanes. Els pacients que arribaven a les 48 setmanes sense progressió o amb tumors operables, passaven a una fase de tractament postestudi. En cas de toxicitat inacceptable atribuïble a un dels fàrmacs, es permetia continuar amb la resta del tractament.

**-Criteris d'inclusió:** pacients amb càncer colorectal metastàtic no susceptible de cirurgia curativa, amb almenys una lesió mesurable, PS 0-1 i expectativa de vida d'almenys tres mesos.

**-Criteris d'exclusió:** quimioteràpia prèvia per càncer colorectal metastàtic, cirurgia o radioteràpia en les 4 setmanes prèvies, insuficiència renal o hepàtica, alteracions hematològiques o de coagulació, malaltia cardiovascular significativa, metastasi conegudes en SNC.

**-Tipus d'anàlisi:** per intenció de tractar (inclosos tots els pacients, encara que incomplissin el protocol).

**-Objectiu primari:** supervivència lliure de progressió (SLP)

L'anàlisi de l'eficàcia es va realitzar per detectar la superioritat en l'SLP de BVZ+QT (HR=0,75)

**-Objectius secundaris:** supervivència global (SG), taxa de resposta (TR), i avaluar la no inferioritat de XELOX vs. FOLFOX4, definida com un límit superior del IC97,5% del HR≤1,23 a la població per protocol.

La taxa de reseció no es va definir com a variable i per tant l'estudi no tenia potència per detectar diferències amb i sense BVZ. Malgrat tot, les dades es van recollir retrospectivament i es van analitzar per la població ITT.

**-Avaluació de la resposta:** la progressió tumoral va ser determinada pels investigadors i per un comitè revisor independent.

Els pacients sotmesos a metastasectomia curativa (8,4% amb bevacizumab i 6,1% amb placebo) van ser censurats en el moment de la intervenció.

S'analitzen conjuntament les branques amb bevacizumab respecte a les branques sense bevacizumab.

**Resultats**

Variable avaluada a l'estudi	FOLFOX/ XELOX + bevacizumab N=699	FOLFOX/ XELOX + placebo N=701	Diferència	p	HR (IC97,5%)
<b>Resultat principal</b> <b>Supervivència lliure de progressió</b> (determinada per l'investigador; mitjana)	9,4 mesos	8,0 mesos	1,4 mesos	<b>0,0023</b>	0,83 (0,72-0,95)
<b>Resultats secundaris d'interès</b> – Supervivència (mitjana)	21,3 mesos	19,9 mesos	1,4 mesos	0,0769	0,89 (0,76-1,03)
Taxa de resposta (investigador)	47%	49%	2%	0,31	OR=0,90 (0,71-1,14)
Taxa de resposta (Comitè)	38%	38%	0%	0,99	OR=1,00 (0,78-1,28)

**Resultats per subgrups**

	Bevacizumab+XELOX N=350	Placebo+XELOX N=350	Bevacizumab+FOLFOX4 N=349	Placebo+FOLFOX4 N=351
SG (mitjana, mesos)	21,4	19,2	21,2	20,3
HR IC 97,5%	0,84 (0,68-1,04)		0,94 (0,75-1,16)	
SLP (mitjana, mesos)	9,3	7,4	9,4	8,6
HR IC 97,5%	0,77 (0,63-0,94) <b>P=0,0026</b>		0,89 (0,73-1,08) P=0,1871	

Es va complir el criteri de no-inferioritat: HR=1,05 (0,94-1,18) per XELOX vs. FOLFOX4, tant en l'anàlisi per ITT (HR=1,04), com en la supervivència global (HR=1,00).

Adicionalment, es va dur a terme l'anàlisi retrospectiu de la taxa de resecció. 44 dels 699 pacients tractats amb bevacizumab (6,3%) i 34 dels 701 dels pacients tractats amb placebo (4,9%) van ser sotmesos a metastasectomia R0 (p = 0,24). No hi va haver diferències estadísticament significatives en les taxes de resecció o la supervivència global en pacients tractats amb placebo davant bevacizumab.

**Kabbinavar i cols al 2003**, s'avaluaven l'eficàcia i seguretat de 2 dosis de bevacizumab + FU/LV versus FU/LV sol. Entre les 3 branques hi havia diferències demogràfiques que poden haver influït en els resultats.

	FU/LV (n=36)	FU/LV/BV 5 mg/kg (n=35)	FU/LV/BV 10 mg/kg (n=33)
Primaris			
Temps mitjà a la progressió (mesos) IC 95%	5,2 3,5-5,6	9 5,8-10,9	7,2 3,8-9,2
Supervivència mitjana (mesos) IC 95%	13,8 9,1-23	21,5 17,3- no determinat	16,1 11-20,7
<b>Secundari</b>			
Tassa de resposta (%) IC 95%	17 7-34	40 24-58	24 12-43

En l'altre estudi publicat al 2005, **Kabbinavar i cols** van comparar bevacizumab + FU/LV amb FU/LV sol com a tractament de primera línia en CCRM en pacients no candidats a rebre un règim amb irinotecan ( $\geq 65$  anys, ECOG 1 o 2, albúmina sèrica  $<3,5$  g/dl o radioteràpia abdominal o pèlvica prèvia).

En aquest cas, els resultats mostren un augment significatiu de la supervivència lliure de malaltia (objectiu secundari) a favor del règim amb bevacizumab (9,2 mesos vs 5,5 mesos; HR 0,50; IC 95% 0,34-0,73). No es van observar diferències significatives ni en l'objectiu primari (supervivència mitjana) ni en els secundaris (resposta global i temps lliure de malaltia).

L'estudi de **Masi** i cols va incloure 57 pacients amb CCR metastàtic irreseccable a rebre BVZ+FOLFOXIRI durant un màxim de 6 mesos, seguits del tractament de manteniment amb BVZ cada 15 dies. La variable principal d'eficàcia era l'SLP als 10 mesos, que va ser del 74% (62-85).

L'estudi de **Fuchs** et al (BICC-C) no avalua l'eficàcia addicional de bevacizumab, ja que aquest s'afegeix a les dues branques però és l'únic en què es compara amb FOLFIRI i per això s'afegeix a l'informe.

<b>Bevacizumab afegit a FOLFIRI o IFL modificat (mIFL) en 1ª línia de càncer colorectal metastàtic. Fuchs et al, J Clin Oncol 2007. Estudio BICC-C.</b>					
-Disseny: Fase III, aleatoritzat, obert.					
-Nre.º de pacients: 57 vs. 60 (període 2).					
-Tractament grup actiu i tractament grup control:					
L'estudi analitzava tres branques (FOLFIRI, mIFL i CapelRI; aquesta última branca va ser retirada).					
Posteriorment (període 2); es va afegir bevacizumab, de manera que es va fer una nova aleatorització:					
- FOLFIRI + bevacizumab vs.					
- mIFL més bevacizumab.					
Dosi bevacizumab: 5 mg/Kg/14 dies si FOLFIRI, o 7,5 mg/Kg/21 dies si mIFL. A més, els pacients eren aleatoritzats a celecoxib 400 mg / dia o placebo, si bé això es va deixar de fer amb motiu d'una alerta d'efectes cardiovasculars de celecoxib.					
Finalment, es va decidir parar el reclutament amb 547 pacients, comptant amb NOMÉS 115 pacients en el període 2. El seguiment va ser de 22,6 mesos per al període 2. Una carta a la mateixa revista l'any següent va actualitzar els resultats a 34,4 mesos de seguiment..					
<b>Resultats (període 2)</b>					
Variable avaluada en l'estudi	FOLFIRI + bevacizumab N=56	mIFL + bevacizumab N=59	Diferència	p	HR (IC95%)
Resultat principal <b>Supervivència lliure de progressió</b> (determinada per investigador; mitjana)	11,2 mesos	8,3 mesos	2,9 mesos	0,28	No figura
Resultats secundaris d'interès –					

Supervivència (mitjana)	28,0 mesos	19,2 mesos	8,8 mesos	0,037	0,56** (0,35-0,89)
Taxa de resposta (investigador)	57,9%	53,3%	4,6%	No figura	- - -
** El valor expressat a l'article és HR=1,79 (1,12-2,88). S'expressa com a l'invers per facilitar-ne la comprensió.					

### Validesa

- En primera línia, sembla que l'augment de supervivència aconseguit amb bevacizumab és diferent segons amb quin fàrmac es combina. Combinat amb una quimioteràpia de baixa activitat relativa, com l'IFL, s'afegeix un increment de supervivència rellevant, de 4,7 mesos, pràcticament el mateix que aconsegueix FOLFOX4 sobre el propi IFL (4,5 mesos). En combinació amb una de les dues quimioteràpies més actives en aquests pacients, com és el propi FOLFOX4 o XELOX, el guany en supervivència que aporta l'addició de bevacizumab desapareix. De fet, en aquests pacients, la taxa de Resposta no augmenta, i la supervivència sense progressió aconsegueix un increment molt discret (1,4 mesos).
- S'ha proposat que l'ús de bevacizumab, en situacions on no s'aconsegueix una major supervivència però sí milloria en altres resultats de menor rellevància (com l'SLP), podria facilitar la resecció quirúrgica (en pacients en què aquesta estratègia curativa es podria plantejar, per tenir metàstasis reduïdes i circumscrites a l'àrea hepàtica).
- No obstant això, en primera línia, la resposta amb bevacizumab és la mateixa que amb FOLFOX sol. A més, l'estudi d'Okines i cols, que examinava aquesta possibilitat i aportava les dades de resecció completa no va trobar que l'ús de bevacizumab millorés la probabilitat de resecció curativa (6,3% BVZ+QT vs 4,9 QT) .

## TAULA RESUM COMPARATIVA DELS RESULTATS D'EFICÀCIA en CCRM

	Comparador	Supervivència global			Supervivència lliure de progressió			Resposta	
		Mesos	HR	P	Mesos	HR	P	%	P
<b>CCRM SUBGRUP KRAS WILD</b>									
<b>CETUXIMAB</b>									
Cetuximab +FOLFIRI (n = 316) CRYSTAL	FOLFIRI (n=350)	23.5 vs 20.0	0.80	0.009	9.9 vs 8.4	0.70	0.0012	57 vs 40	< .0001
Cetuximab +FOLFOX (n=82) OPUS	FOLFOX (n=97)	22,8 vs 18,5	0,85	-	8,3 vs 7,2	0,57	0.0064	57vs 34	0.0027
Cetuximab +XELOX/FOLFOX (n = 362) COIN	XELOX/FOLFOX (n=367)	17.0 vs 17.9	1.04	0.68	8.6 vs 8.6	0.96	0.60	64 v 57	0.049
Cetuximab+ FOLFOX +LV NORDIC	XELOX/FOLFOX	20,1 vs 22	1,14	0,66	7,9 vs 8,7	1,07	0,66	46vs 47	0,96
<b>PANITUMUMAB</b>									
Panitumumab + FOLFOX (n = 656)	FOLFOX	23.9 vs 19.7	0.83	0.17	9,6 vs 8	0.80	0,01	55 v 48	0.068
<b>CCRM GLOBAL</b>									
<b>CETUXIMAB</b>									
Cetuximab +FOLFIRI (n = 599) CRYSTAL	FOLFIRI (n=599)	19.9 vs 18.6	0.878	0.042	8.9 vs 8	0.851	0.0479	47 vs 39	0.0038
<b>BEVACIZUMAB</b>									
BVZ+IFL (n=813)	IFL	20.3 vs 15,6	0,66	< 0,001	10,6 vs 6,2	0,54	<0.001	44,8 vs 34,8	0.004
BVZ+FOLFOX/XELOX (n=1401)	FOLFOX/XELOX	21,3 vs 19,9	0,89	0,89	9,4 vs 8	OR 0,83	-	38 vs 38	OR=1

## 5.2. Avaluació de fonts secundàries

### 5.2.1. Guies de pràctica clínica

#### NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)

Les guies contemplen com a opcions vàlides per al tractament en primera línia del CCRM la combinació de FOLFOX o CAPOX o FOLFIRI o 5FU/LV o Cape/LV amb Bevacizumab. En pacients KRAS *wild-type*, cetuximab o panitumumab amb FOLFIRI o amb FOLFOX es consideren alternatives vàlides.

**Icopraxi** per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer colorectal (en procés d'actualització 2011, abans de publicació de les últimes dades dels assaigs clínics inclosos en l'informe).

Dins de la guia, en el tractament de la malaltia metastàtica, s'han diferenciat 3 situacions:

- A) Metàstasis hepàtiques resecables
- B) Metàstasis irresecables però potencialment resecables
- C) Metàstasis no resecables

El posicionament dels fàrmacs en anàlisis s'inclou en la situació b) Metàstasis irresecables però potencialment resecables i c) Metàstasis no resecables. No es

considera la utilització d'anticossos en malalts amb metàstasis hepàtiques resecables.

Dins de les situacions b) i c) s'indica el resum següent:

- Pacients que han rebut FOLFOX en adjuvència i <12 mesos d'interval lliure de malaltia post adjuvència:
  - amb KRAS wild-type: cetuximab - FOLFIRI
  - amb KRAS mutat: bevacizumab - FOLFIRI
- Pacients que no han rebut FOLFOX en adjuvència o si >12 mesos d'interval lliure de malaltia post adjuvència amb quimioteràpia que contingui oxaliplatí: FOLFOX
  - Alternativa en pacients amb neurotoxicitat persistent grau  $\geq$  I secundària a oxaliplatí: bevacizumab - FOLFIRI
- No recomana l'ús de cetuximab en combinació amb FOLFOX com a primera línia de tractament del CCRM potencialment resecable, fora d'un entorn investigacional/acadèmic.

### **5.2.2. Avaluacions prèvies per organismes independents:**

#### **NICE**

- **Cetuximab:** en la seva avaluació del 2009, el NICE recomana el seu ús com a tractament de primera línia del CCRM si es compleixen els criteris següents. L'actualització del document està prevista per al 2012:
  - El tumor primari colorectal s'ha resecat o és potencialment operable.
  - La malaltia metastàtica afecta únicament el fetge i és irresecable.
  - L'estat del pacient li permetrà suportar la resecció del tumor primari colorectal i la cirurgia hepàtica en cas que les metàstasis esdevinguin operables després del tractament amb cetuximab.
  - El laboratori es faci càrrec del 16% de la quantitat de cetuximab.
  - La durada del tractament es limiti a 16 setmanes.
- Respecte **panitumumab**, NICE va posposar el mes d'abril la seva avaluació basant-se en la discussió generada a l'EMA sobre la seva aprovació.
- **Bevacizumab:** en la seva avaluació del 2010, el NICE no recomana l'ús de bevacizumab en combinació amb oxaliplatí + fluorouracil /LV o capecitabina.

#### **Scottish Medicines Consortium**

- **Cetuximab:** limita al seu ús en pacients que no han rebut quimioteràpia per a la seva malaltia metastàtica, amb metàstasis exclusivament hepàtiques que es consideren no resecables, però en els quals la resecció hepàtica seria una opció potencialment curativa si les lesions esdevenen resecables després del tractament amb quimioteràpia i cetuximab.

Aquesta recomanació de l'SMC assumeix un pla d'accessibilitat a la medicació que el laboratori ofereix als pacients i que millora la relació cost-eficàcia de cetuximab.

- **Panitumumab:** no avaluat.
- **Bevacizumab:** no recomana el seu ús.

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat)

#### -Cetuximab

Les principals reaccions adverses (EA) de cetuximab són les reaccions cutànies, que es produeixen en més del 80% dels pacients; la hipomagnesèmia, que es produeix en més del 10% dels pacients, i les reaccions relacionades amb la perfusió, que es produeixen amb símptomes lleus a moderats en més del 10% dels pacients i amb símptomes greus en més de l'1% dels pacients.

#### -Panitumumab

Segons les dades dels assajos de panitumumab avaluats per l'EMEA (1304 pacients), les reaccions adverses més freqüents van ser:

- *Reaccions cutànies* (>90% dels malalts): eritema (64%), exantema acneïforme (52%), picor (49%), erupció (38%). El 10% d'aquestes van ser greus (grau III o IV). En els malalts del grup de millor teràpia de suport (MTS) van ser <9%.
- *Hipomagnesèmia* (36% dels malalts).
- *Diarrea* (21% dels pacients): en el grup d'MTS, va aparèixer en un 11% dels pacients.
- *Reaccions relacionades amb la infusió* (1-3% dels pacients).

S'han comunicat dos casos de mort relacionada amb el fàrmac (una per embòlia pulmonar i l'altra per infart de miocardi) i vuit malalts van presentar efectes potencialment mortals (infart agut de miocardi, hipomagnesèmia, insuficiència renal aguda, embòlia pulmonar i acne/eritema).

Les reaccions cutànies són característiques dels fàrmacs anti-EFGR i la seva aparició es correlaciona amb la seva eficàcia clínica. El 75% dels pacients en els quals es va haver de suspendre el tractament o reduir la dosi per efectes dermatològics va poder, posteriorment, tractar-se amb la dosi inicial.

Els antecedents o signes de pneumonitis intersticial o fibrosi pulmonar van ser motiu d'exclusió dels assajos ja que s'ha observat la possibilitat de pneumonitis intersticial amb la utilització de fàrmacs anti-EFGR.

#### -Bevacizumab

El perfil de seguretat global de bevacizumab està basat en les dades de més de 3.500 pacients amb diversos tipus de càncer, tractats en la seva majoria amb bevacizumab en combinació amb quimioteràpia en assaigs clínics.

Les reaccions adverses més greus van ser:

- Perforacions gastrointestinals.
- Hemorràgia, incloent hemorràgia pulmonar / hemoptisi, més freqüent en pacients amb càncer de pulmó no microcític.
- Tromboembolisme arterial.

En els assaigs clínics les reaccions adverses observades globalment amb més freqüència en pacients tractats amb bevacizumab van ser hipertensió, fatiga o astènia, diarrea i dolor abdominal.

Les anàlisis de les dades de seguretat clínica suggereixen que la incidència d'hipertensió i proteïnúria durant la teràpia amb bevacizumab probablement sigui dosi-dependent.



## 6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius

### -Cetuximab:

A la taula següent es resumeixen els efectes adversos més freqüents d'ambdós estudis CRYSTAL i OPUS.

%	OPUS		CRYSTAL	
	cet+FULFOX	FULFOX	cet+FOLFIRI	FOLFIRI
EA grau 3-4	76	70	79,3	61
Neutropènia	30	34	28,2	24,9
Leucopènia	7	6	7,2	5,3
Diarrea	8	7	15,7	10,5
Vòmits	ND	ND	4,7	5
Fatiga	5	8	5,3	4,7
Esdeveniments cardíacs	ND	ND	5	0
Borradura	11	0,6	8,2	0
Reaccions cutànies	18	0,6	19,5	0,2
Reaccions infusionals	5	2	0	2,3

ND= dades no disponibles

El perfil de seguretat d'ambdós braços de tractament d'ambdós estudis va ser comparable entre els pacients KRAS *wild-type* i KRAS mutats.

Respecte als abandonaments per efectes adversos, a l'estudi CRYSTAL, 51 pacients van abandonar el tractament amb CETU+ FOLFIRI a causa dels efectes adversos respecte 28 pacients amb FOLFIRI. A l'OPUS, van suspendre/modificar el tractament per EA 106 pacients en tractament amb CETU+FULFOX (39 van suspendre només CETU, 51 van suspendre la quimioteràpia i 16 ambdós) i 42 tractats amb FULFOX.

**Adams i cols** van analitzar el perfil de toxicitat de cetuximab en combinació amb quimioteràpia i sense quimioteràpia basant-se en les dades preliminars de l'estudi COIN i posteriorment les dades finals de l'estudi van confirmar les troballes

	QT-5FU	QT-cape	p	Cetu+QT-5FU	Cetu+QT-cape	p
Neutropènia	31	4	0.0001	31	2	0.0001
Leucopènia	10	1	0.0001	12	1	0.0001
Nàusees	5	7	0.21	6	9	0.14
Vòmits	4	5	0.34	6	7	0.7
Diarrea	11	15	0.10	20	26	0.03
Borradura	0	<1	0.99	20	20	0.92
Neuropatia	23	16	0.022	14	14	0.95
Dolor	12	14	0.47	12	13	0.58
Letàrgia	18	18	0.99	29	24	0.13

### -Panitumumab:

Les dades de seguretat de l'estudi pivot PRIME s'inclouen a continuació:

Esdeveniment advers (%)	KRAS wild-type		KRAS mutat	
	Pani+FULFOX (n=322)	FULFOX (n=327)	Pani+FULFOX (n=217)	FULFOX (n=218)
Qualsevol EA	84	69	80	73
Neutropènia	43	42	37	48
Toxicitat dèrmica	27	2	31	1
Diarrea	18	10	20	10
Neurotoxicitat	16	16	17	18
Hipopotassèmia	10	5	9	4
Fatiga	10	3	7	5
Mucositis	9	<1	6	3

Hipomagnesèmia	7	<1	6	<1
EA fatals	5	6	8	3

KRAS WT	Pitjor toxicitat dèrmica: grau 0-1 (n=61)	Pitjor toxicitat dèrmica: grau 2-4 (n=246)
ORR	41 (29-54)	63 (57-69)
OR	2,55 (1,36-4,8)	
p	0,003	

Els pacients amb KRAS WT que van rebre panitumumab i van tenir borradura cutània grau 2-4 van obtenir millors resultats d'SLP, SG i ORR que els de grau 0-1.

Respecte als estudis en combinació, el de Peeters M *et al.* recull dades de seguretat. Els efectes adversos eren més comuns en els grups amb panitumumab. Dins dels malalts *KRAS wild-type*, es van descriure sis efectes adversos fatals i entre els *KRAS* mutat només dos. Només es van descriure reaccions greus a la infusió de panitumumab en dos pacients. La resta d'efectes adversos lleus recollits responen al perfil ja conegut del fàrmac: reaccions cutànies, diarrea, hipomagnesèmia, etc.

### -Bevacizumab:

Les dades de seguretat de l'assaig pivot (Hurwitz et al.) es descriuen a continuació:

	IFL + placebo (n=397)	IFL + bevacizumab (n=393)
Qualsevol efecte advers grau 3 o 4	74	84,9
Hospitalitzacions per efectes adversos	39,6	44,9
Discontinuació de tractament per efectes adversos	7,1	8,4
Mort	2,8	2,6
Leucopènia grau 3 o 4	31,1	37
Diarrea grau 3 o 4	24,7	32,4
Hipertensió		
- qualsevol grau	8,3	22,4
- grau 3	2,3	11
Episodi trombòtic	16,2	19,4
Trombosi venosa profunda	6,3	8,9
Embòlia pulmonar	5,1	3,6
Sagnat grau 3 o 4	2,5	3,1
Proteinúria		
- qualsevol grau	21,7	26,5
- grau 2	5,8	3,1
- grau 3	0,8	0,8
Perforació gastrointestinal	0	1,5

Incidència d'efectes adversos en l'anàlisi de la branca amb FU/LV/BV. S'inclouen els pacients que van rebre com a mínim una dosi de medicació d'estudi:

Toxicitat	IFL + placebo (n=98)	FU/LV/BV (n=109)
Qualsevol efecte advers grau 3 o 4	81,6	77,1
Sagnat grau 3 o 4	1	6,4
Tromboembolisme	15,3	11,9
Trombosi venosa profunda	5,1	6,4
Embòlia pulmonar	6,1	2,8
Esdeveniment trombòtic arterial	2	4,6
Diarrea grau 3 o 4	25,5	37,6
Proteinúria		
- qualsevol grau	25,1	34,9
- grau 3	0	1,8
Perforació gastrointestinal	0	0
Hipertensió		
- qualsevol grau	14,3	33,9
- hipertensió grau 3	3,1	18,3
Hematològica		
- leucopènia	54,1	11,0
- leucopènia grau 3 o 4	37,7	5,5
Epistaxi	10,2	32,1
Dermatològiques		

- alopecia	25,5	5,5
- pell seca	7,1	20,2
- dermatitis exfoliativa	3,1	19,3
- decoloració de la pell	3,1	15,6
Canvis en el gust	8,2	19,3
Llagrimeig	2	18,3

### 6.3. Fonts secundàries de seguretat

En data 25.07.2011 es va realitzar una cerca general al cercador d'internet Google i una cerca dirigida al *Center for Drug Review and Dissemination de la Universitat de York*, en les agències avaluadores anglesa (NICE) i escocesa (Scottish Medicines Consortium) i en les guies del National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) sobre el posicionament de bevacizumab, cetuximab i panitumumab en les seves respectives indicacions

L'EMA ha establert un pla de gestió de riscos per cadascun dels anticossos monoclonals en el qual es descriuen les activitats de farmacovigilància que es duren a terme amb els fàrmacs.

#### -Cetuximab

Cao et al van realitzar una metanàlisi per avaluar la incidència global i el risc d'hipomagnesèmia en pacients amb tumors sòlids que rebien un tractament basat en cetuximab.

Van fer una cerca bibliogràfica i van seleccionar 19 estudis prospectius de fase II/III, que van incloure un total de 4559 pacients. L'objectiu primari va ser la incidència d'hipomagnesèmia. Els resultats van demostrar un augment d'incidència d'hipomagnesèmia de grau 3 i 4 (5.6%; IC95% 3.0-10.2) i de qualsevol grau (36.7%; IC 95%=22-54.4), associada al tractament del càncer avançat amb **cetuximab**. En comparació amb el tractament sense **cetuximab**, el risc d'hipomagnesèmia de qualsevol grau i de grau 3 i 4 és més elevat amb cetuximab (4.75; 95% CI = 3.661-6.18).

Els mateixos autors van avaluar la incidència d'hipopotassèmia en una metanàlisi que va incloure 11 estudis amb un total de 1324 pacients. Novament, la incidència d'hipokalèmia de qualsevol grau i de graus 3 i 4 va ser superior amb cetuximab [8.0% (IC95% 4.5-13.9)] i [6.2% IC95% 4.9-7.7] que en comparació amb el tractament sense cetuximab. El risc d'hipopotassèmia que suposa el tractament amb cetuximab és d'1.81 (95% CI 1.12-2.93)].

Per últim, en una tercera metanàlisi, van avaluar l'eficàcia i la seguretat de cetuximab en diversos tumors sòlids, en una metanàlisi que va incloure 17 estudis aleatoritzats i 7,954 pacients (3,965 en el grup de cetuximab i 3,989 sense). En els pacients amb càncer colorectal, cetuximab millorava significativament l'SLP (0.72, 0.66-0.78), l'SG (0.90, 0.81-1.00), i la TR amb cetuximab (1.36 (1.15-1.60)). Respecte als efectes adversos, a nivell global, es van trobar majors incidències d'EA de grau 3-4 (OR 1.84), toxicitat dèrmica (OR 31.80), borradura acneiforme (OR 30.14), i hipomagnesèmia (OR 6.72) en el grup de cetuximab.

#### -Panitumumab

Ibrahim i cols van analitzar 4 assaigs clínics aleatoritzats amb panitumumab per al tractament de pacients amb càncer colorectal metastàtic KRAS *wild-type* per tal d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de panitumumab. Es van incloure a l'anàlisi 1010 i 1105 en els grups intervenció i control, respectivament. Utilitzat en línies posteriors, panitumumab es va associar amb un 42% de millora en la supervivència lliure de progressió (SLP) (hazard ratio [HR] = 0,58, IC 95%, 0,36-0,93, p = 0,02), a una millora no significativa de supervivència global (SG) (HR = 0,90; [IC 95%, 0,76-1,05],

$p = 0,18$ ), i a un augment significatiu en la taxa de resposta objectiva (ORR) (odds ratio (OR) = 0,67 [IC 95%: 1.15-77,98],  $p = 0,04$ ). Com a tractament de primera línia, panitumumab no va mostrar cap benefici. L'anàlisi dels dos estudis (en primera i segona línia) on es va analitzar l'estat del gen KRAS, va mostrar benefici en SLP (HR = 0,77), en SG (HR = 0,84), i ORR (O = 2,06) amb l'ús de panitumumab. Els esdeveniments adversos van ser similars en totes les comparacions amb l'excepció dels efectes tòxics associats amb la teràpia anti-EGFR.

### -Bevacizumab

L'estudi **BEAT** (primer estudi d'accés expandit amb bevacizumab) va avaluar prospectivament la seguretat de bevacizumab en combinació amb la quimioteràpia com a tractament de primera línia en 1914 pacients. L'objectiu primari de l'estudi era la seguretat del fàrmac.

Es van analitzar de manera prospectiva les dades dels 225 pacients (11,8%) que van ser sotmesos a cirurgia curativa, i es va incloure una comparació de la taxa de resecció en pacients tractats amb règims diferents. En 173 dels 225 pacients (76,9%) es va fer una resecció completa.

No hi va haver morts relacionades amb la cirurgia i les complicacions post operatòries greus van ser poc freqüents (sagnat i alteracions de la cicatrització de la ferida de grau 3 / 4 en el 0,4% i el 1,8%, respectivament). Les taxes de resecció van ser més altes en els pacients que van rebre combinacions de quimioteràpia basada en oxaliplatí (16,1 vs 9,7%,  $p = 0,002$ ), malgrat els resultats siguin possiblement deguts a la selecció esbiaixada dels pacients: els investigadors tractaven amb esquemes amb oxaliplatí els pacients potencialment resecables.

**Okines i cols** van avaluar de forma conjunta els resultats de l'estudi BEAT i el N016966 pel que fa a les taxes de cirurgia amb intenció curativa dels pacients tractats amb QMT+BVZ com a primera línia del CCRM.

En aquesta taula, adaptada de la publicació d'Okines, s'inclou la comparativa dels efectes adversos de grau 3 i 4 més freqüents d'ambdós estudis:

	Sagnat	Complicacions cicatrització	Perforació GI	Hipertensió	Tromboembolisme arterial
<b>N016966</b>					
FOLFOX4 o XELOX + pbo (n=675)	8 (1.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	8 (1.2%)	7 (1%)
FOLFOX4 o XELOX + Bevacizumab	13 (1.9%)	1 (0.1%)	4 (0.6%)	26 (3,7%)	12 (1,7%)
<b>BEAT</b>					
Població ITT (n=1914)	61 (3,2%)	20 (1%)	34 (1,8%)	97 (5,1%)	24 (1,3%)
Pacients metastatectomia (n)225	1 (0,4%) Qualsevol grau 3 (1,3%)	4 (1,8%) Qualsevol grau 11 (4,9%)	5 (2,2%)	16 (7,1%)	3 (1,3%)
<b>BRITE</b>					
QMT+BVZ (n=1953)	43 (2,2) (5 morts)	23 (4,4%) en n=521 pacients amb IQ	37 (1,9%)	-	40 (2%) (8 morts)

D'altra banda, dues revisions sistemàtiques avaluen la seguretat de l'ús de bevacizumab: Ranpura i cols i Galfrascoli i cols.

**Ranpura:** revisió sistemàtica i metanàlisi que avaluava el risc d'EA mortals associats a l'administració de bevacizumab en pacients amb tumors sòlids, analitzant les dades disponibles fins a l'octubre de 2010.

Es van incloure dades sobre bevacizumab en combinació amb quimioteràpia o amb teràpia biològica provinents de 16 estudis, que van incloure un total de 10.217 pacients amb tumors sòlids avançats. La incidència general d'EA amb bevacizumab va ser de 2,9% (IC 95%, 2,0% -4,2%). En comparació amb la quimioteràpia sola, l'addició de bevacizumab es va associar amb un major risc d'EA (RR d'1,33 (IC 95%: 1.02-1.73,  $p$

= 0,04; incidència, 2,9% vs 2,2%) i a una major mortalitat relacionada amb el tractament.

Aquesta associació variava significativament segons la quimioteràpia ( $P = 0,006$ ) però no segons el tipus de tumors ( $P = 0,06$ ) o la dosi de bevacizumab ( $P = 0,32$ ). Bevacizumab es va associar amb un major risc d'EA en pacients tractats amb taxans o platins (RR, 3,49, IC 95%, 1,82-6,66; incidència, 3,3% i 1,0%) però no es va associar amb un major risc d'EA combinat amb altres quimioteràpics (RR, 0,83, IC 95%, 0,37-1,85; incidència, 1,6% vs 1,6%). Els EA més freqüents van ser l'hemorràgia (23,5%), la neutropènia (12,2%) i la perforació gastrointestinal (7,1%).

**Galfrascoli:** avaluava la seguretat de bevacizumab en pacients amb CCRM basant-se en l'evidència disponible fins al març de 2010. Els resultats indicaven que la incidència d'hipertensió i d'esdeveniments trombòtics arterials de grau 3-4, de perforació intestinal i de suspensió de tractament a causa d'EA de grau 3-4 era significativament superior amb bevacizumab. Com a objectius secundaris avaluaven l'SG i l'SLP. Van incloure 6 de les 17 publicacions trobades, incloent 3385 pacients. Els resultats trobats van indicar que bevacizumab suposava un risc augmentat de patir hipertensió (risc relatiu 2,98, IC 95% 2.32–3.84), perforacions gastrointestinals (RR 5.04 IC 95% IC 1.72–14.79) i sagnat (RR 2.07 IC 95% 1.19–3.62). D'altra banda, bevacizumab millorava significativament tant l'SG (HR 0.80 IC 95% 0.71–0.91) com l'SLP (hazard ratio (HR) 0.62 IC 95% 0.52–0.74). El nombre necessari per tractar (NNT) per a l'SG era de 12, mentre que el nombre necessari per causar mal (number needed to harms) oscil·lava entre 2 i 14.286.

Els autors conclouen que els beneficis del tractament amb bevacizumab superen els riscos que suposen la toxicitat que pot causar, de manera que es justifica el seu ús en el CCRM.

## 7. Àrea econòmica

### 7.1. Cost tractament/dia i cost tractament complet

Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuales, per a una superfície corporal d'1,8 m<sup>2</sup> i un pes de 70 kg

#### **Panitumumab**

Cost/cicle = 420 mg (1 vial de 100 mg + 1 vial de 400 mg) = 1924,13 €.

Dosi de manteniment: 6 mg/kg/cada 2 setm.

Cost tractament complet: segons l'estudi de Douillard JY *et al.*, 10 mesos fins a progressió (20 administracions) = 1924,13 € x 20 cicles = 38.482,6 €.

#### **Cetuximab**

Dosi de càrrega: 400 mg/m<sup>2</sup> = 680 mg

Cost (7 vials de 100 mg) = 1.294,93 €.

Dosi de manteniment: 250 mg/m<sup>2</sup> setmanal = 425 mg.

Cost (5 vials) = 924,95 €.

Cost tractament complet: segons l'estudi de Douillard JY *et al.* 10 mesos fins a la progressió = dosis de càrrega (1.294,93€) + [924,95 € x 39 cicles setmanals] = 37.367,98 €.

## Bevacizumab

### Beva+XELOX vs XELOX

No es compara Beva+ FOLFOX ja que no es van trobar diferències significatives.

Bevacizumab 7,5 mg/kg/3 setmanes= 525 mg/3 set.

Cost tractament complet (calculat per 40 setmanes= 13 cicles)= 24.465,74 €

Comparació de costos del tractament avaluat davant altres alternatives			
	PANITUMUMAB	CETUXIMAB	BEVACIZUMAB
Preu unitari (preu facturació nomenclàtor)	384,93 € (100 mg) 1.539,20 € (400 mg)	184,99 € (100 mg)	328,73 € (100 mg) 1224,52 € (400 mg)
Posologia	6 mg/kg cada 2 setmanes	250 mg/m <sup>2</sup> setmanal (dosis carga 400 mg/m <sup>2</sup> )	5 mg/kg cada 2 setmanes 7,5 mg/kg cada 3 setmanes
Cost/cicle	1924,13 €	999,95 €	1.224,52 € (vs IFL) 1.881,98 €
Cost tractament complet	38.482,6 €	37.367,98 €	24.490,4 € 24.465,74 €
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència	Vs cetu=1.114,6€ Vs beva=13.992,6	Vs beva=12.877,58€	

\*Cost estimat per a 10 mesos de tractament, només el cost de l'agent biològic, ja que els esquemes de QT (FOLFOX i FOLFIRI) es consideren equiparables. En el cas de XELOX sí que s'hauria de considerar el cost de capecitabina, però a la vegada disminuir els costos de hospital de dia i de col·locació i cura de catèter.

## 7.2. Cost-eficàcia incremental

L'anàlisi no contempla els costos indirectes de l'administració del tractament a hospital de dia i la preparació al servei de farmàcia. La diferència vindria definida per una freqüència d'administració de cetuximab setmanal versus quinzenal en el cas de panitumumab.

Tractament	Cost incrementals	Diferència en SLP (mesos)	Cost per mes d'SLP guanyat	Cost per any ALP guanyat
Panitumumab+FOLFOX vs FOLFOX (PRIME)	38.482,6 €	1,6 (9,6 m vs 8 m)	24.051,6 €	288.619,5 €
Cetuximab +FOLFIRI vs FOLFIRI (CRYSTAL)	37.367,98 €	1,5 (9,9 m vs 8,4 m)	24.911,96 €	298.943,84 €
Cetuximab +FOLFOX vs FOLFOX (OPUS)		1,1 (8,3 m vs 7,2 m)	33.970,08 €	407.650,69 €
Bevacizumab+XELOX/ FOLFOX vs XELOX/FOLFOX (Saltz)	24.465,74€	1,4 (9,4 m vs 8 m)	17.475,5 €	209.706,3 €
Bevacizumab+XELOX vs XELOX (anàlisi subgrups Saltz)		1,9 (9,3 m vs 7,4 m)	12.876,7 €	154.520,4 €

\*Cost per any lliure de progressió

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en SG (mesos)	Cost per mes d'SG guanyat	Cost per any AVG
Panitumumab+FOLFOX vs FOLFOX	38.482,6 €	-	-	-
Cetuximab +FOLFIRI vs FOLFIRI	37.367,98 €	3,5 (20 m vs 23,5 m)	10.676,56 €	128.118,78 €
Bevacizumab+XELOX vs XELOX	24.465,74 €	2,2 mesos	11.120,79 €	

\*Cost per any de vida guanyat

### 7.3. Estimació del nombre de pacients anys candidats al tractament a l'hospital, cost estimat anual

#### 7.3.1. Impacte pressupostari

El càncer colorectal (CCR) és la segona neoplàsia maligna diagnosticada amb més freqüència a Catalunya, representant el 14,6% i el 15,1% de tots els tumors malignes diagnosticats en els homes i en les dones, respectivament. S'estima que el promig de casos de càncer de còlon i recte entre els anys 1998 i 2002 va ser de 2363 casos anuals a Catalunya. Les últimes dades publicades a nivell espanyol indiquen que l'any 2008 es van diagnosticar 28.551 nous casos de CCR (taxa estandarditzada per edat de 32,2 per 100.000 habitants).

Les projeccions de la incidència de CCR a Catalunya per als períodes 2010-2014 i 2015-2019, respectivament, estimen una taxa d'incidència ajustada per 100.000 persones- any entre 57,9-64,7 en homes i de 27,6-28,8 en dones.

Segons Casado i cols, es considera que aproximadament en el 35% dels casos serien metastàtics (827). D'aquests, només el 85% dels casos serien candidats a tractament amb quimioteràpia basada en fluoropirimidines + oxaliplatí i/o irinotecan en primera línia. Per tant, el nombre de pacients seria de 703. D'altra banda, es calcula que la incidència de mutacions del gen KRAS és del 40% aproximadament. Tenint en compte que només els pacients amb KRAS mutat serien tractats amb bevacizumab, 281 pacients serien tractats amb aquest anticòs. La resta de pacients KRAS no mutat (422 pacients) rebrien tractament en primera línia amb cetuximab o panitumumab, ambdós associats a quimioteràpia.

Tractament	Cost incrementals	Nre. pacients	Cost per 1 any
Panitumumab	38.482,6 €	422	16.239.657,2€
Cetuximab	37.367,98 €	422	15.769.287,56€
Bevacizumab	24.465,74 €	281	6.874.872,94€
<b>TOTAL</b>		703	22.644.160,5€ 23.114.530,14€

Coma referència també es pot consultar l'article de Corral i cols, on es calcula l'impacte pressupostari dels nous fàrmacs per al tractament del càncer colorectal, encara que en aquell moment s'avaluava la introducció de bevacizumab en 1a línia i cetuximab en 3a línia.

### 7.4. Fonts secundàries d'avaluació econòmica

#### -Bevacizumab

Diversos autors han avaluat el cost efectivitat de l'ús de l'anticòs.

**Casado i cols** van avaluar l'impacte econòmic de l'ús de bevacizumab a nivell estatal. El cost-eficàcia incremental de la combinació d'IFL+bevacizumab respecte l'ús de FOLFOX4 va ser de 62.790 € per any lliure de progressió i de 149.126 € per any de vida guanyat respectivament. Considerant un nombre de pacients susceptibles de tractament anualment de 8983 pacients, amb un cost promig per pacient de 16.023 € amb IFL+ bevacizumab i de 13.743 € amb FOLFOX, els autors estimaven un possible estalvi per al Sistema Nacional de Salut de 20,48 euros en excloure l'anticòs del tractament del CCRM i en tractar els pacients amb FOLFOX.

**Shiroiwa** et al va estimar els costos a Japó, obtenint un cost eficàcia incremental per IFL vs IFL+beva de 99.000 \$, i per FOLFOX6 vs FOFLOX6+Beva de 113.000 \$.

Per la seva banda, **Wong et al** va comparar nou estratègies de tractament, contemplant fins a tres línies de tractament. L'anàlisi es va realitzar sota la perspectiva del pagador. En comparar el tractament amb FOLFIRI + beva respecte FOLFIRI, a partir de comparacions indirectes, que cal per tant interpretar amb precaució, es va obtenir un cost incremental de 170.896 \$ per al tractament complet amb la combinació.

**Tappenden et al** van fer una revisió sistemàtica i una avaluació econòmica de l'ús de cetuximab i bevacizumab en el tractament del CCRM. Aquesta avaluació va estar finançada pel sistema de salut britànic per a un informe d'avaluació del NICE.

L'estudi econòmic suggereix que el cost-utilitat de l'ús de bevacizumab+IFL respecte IFL és poc probable que sigui inferior a 62,857 £ per QALY guanyat i per a bevacizumab + 5-FU/FA respecte 5-FU/FA de 88,658 £ per QALY guanyat. Pel que fa a cetuximab en combinació amb irinotecan, les comparacions indirectes fetes pels autors suggereixen que el cost-utilitat incremental de la combinació superaria les 30,000 £ per QALY guanyat.

**Vietez et al** van determinar el cost de 6 mesos de tractament amb bevacizumab i amb cetuximab des de la perspectiva hospitalària d'Espanya i sense tenir en compte l'eficàcia dels fàrmacs. Tant el cost farmacològic com el cost de l'administració van ser menors amb bevacizumab que amb cetuximab. Es va estimar un cost total per pacient de 17.258 € amb bevacizumab administrat cada dues setmanes i de 16.539 € amb bevacizumab administrat cada 3 setmanes i de 27.363 € amb cetuximab, suposant un estalvi amb bevacizumab respecte cetuximab. Cal tenir en compte però que l'estudi estava finançat per Roche.

#### **-Cetuximab**

**Meads et al** van fer un informe per al a West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMTHAC) sobre l'ús de cetuximab en primera línia en el qual s'inclou l'avaluació econòmica. En la seva estimació de cost, adaptant el model presentat per la indústria, va ser de 124.264 £ per any de vida amb qualitat guanyat per cetu+FOLFIRI i de 142.766 £ per cetu + FOLFOX. La indústria havia estimat 69.287 £ i 63.245 £, respectivament. El tractament es va considerar, doncs, no cost-efectiu per al seu ús a Anglaterra i Gales.

#### **-Panitumumab**

Disposem d'un estudi comparatiu del cost del tractament amb panitumumab i cetuximab a Espanya, segons les característiques antropomètriques dels pacients amb càncer colorectal metastàtic, realitzat per **Amgen**. Es va calcular el cost del tractament per a un període de 20 setmanes, segons la mitjana de dosis de panitumumab rebudes a l'assaig pivot. Van emprar la fórmula:  $a + (b \times (c-1))$ , on "a"=cost del panitumumab i cetuximab en el primer cicle, "b"= cost de cada cicle posterior, i "c" = nombre de cicles necessaris.

No es van tenir en compte les despeses derivades de l'administració del fàrmac (hospital de dia o premedicació), malgrat panitumumab presenta avantatge respecte cetuximab per la seva administració bisetmanal vs setmanal.

El cost del tractament d'un pacient amb característiques antropomètriques promig (pes 69,9 kg i SC 1,79 m<sup>2</sup>) va ser de 16.776 € per panitumumab i 17.727 € per cetuximab. El cost va ser inferior amb panitumumab en el 80,2% dels pacients (77,1-83,2%).

D'altra banda, l'estudi **d'Arocho et al** va estimar, des de la perspectiva de l'hospital, el cost de la teràpia biològica a Espanya de dos anticossos monoclonals (panitumumab i cetuximab) en monoteràpia, per al tractament del càncer colorectal metastàtic (CCRM) en pacients refractaris a la quimioteràpia convencional (fluoropirimidines, irinotecan i oxaliplatí). No es van tenir en compte les diferències d'eficàcia entre ambdós fàrmacs i es va obviar el fet que no es disposa d'estudis comparatius entre ells.



Van tenir en compte el cost de l'adquisició del fàrmac i el de l'hospital de dia per administrar-lo. Van fer els càlculs en basant-se en dos escenaris, amb i sense aprofitament de vials.

Sense aprofitament, el cost total per pacient (€ del 2008) tractat amb panitumumab respecte cetuximab, seria respectivament, de 17.670 € i 22.955 €, suposant un estalvi de 5.285 € (23%) a favor de panitumumab. Aquest estalvi seria de 2.864 € (14%) en el supòsit de l'aprofitament dels vials.

## 8. Bibliografia

- Fitxa tècnica Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: juliol 2011.:  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-es.pdf>
- Fitxa tècnica Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: juliol 2011.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>
- Fitxa tècnica Avastin®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: juliol 2011.
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2011. Accés febrer 2011.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
- Alegre y cols. Informe de evaluación de Bevacizumab en càncer colorrectal metastàtico, para la comisión de farmacia y terapéutica del Hospital Universitario de Puerto Real. Dic 2009.
- Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37
- Van Cutsem E, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl).
- Bokemeyer C, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl).
- Bokemeyer C, et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27,5: 663-670
- Maughan TS, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:261s, (abstr 3502).
- Maughan TS, Adams R, Smith C et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet* 2011, 377; 9783: 2103 – 2114
- Sobrero AF, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-19.
- Tveit K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The Nordic VII study (NCT00145314), by the nordic colorectal cancer biomodulation group. *Ann Oncol* 2010;21:VIII9 (abstr LBA20).
- Jonker DJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
- Cao Y, Liu L, Liao C. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 May;66(1):37-42.
- Liu L, Cao Y, Tan A. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Apr;65(5):849-61
- Cao Y, Liao C, Tan A. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer. *Chemotherapy*. 2010;56(6):459-65
- Tappenden P, Jones R, Paisley S. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 12
- Meads C, Round J, Tubeuf S et al. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer *Health Technol Assess* 2010;14(Suppl. 1):1–8

- Vietez JM, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del tratamiento de cancer colorectal metastático con bevacizumab y cetuximab. *Econ Salud*. 2007; 6 (2): 106-18
- Van Cutsem E, *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1658-1664.
- Van Cutsem E, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92–98.
- Douillard JY, *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4697-4705.
- Peeters M, *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4706-4713.
- Siena S, Cassidy J, Taberero J, *et al.* Randomized phase III trial of panitumumab with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. ASCO, Chicago, IL; June 3-7 2011.
- Gutiérrez L, Campos I. Costes de tratamiento con panitumumab y cetuximab en España según las características antropométricas de los pacientes con cáncer colorrectal metastático. XXXI Jornadas de Economía de la Salud, Palma de Mallorca (España), Mayo 3-6, 2011
- Masi G, Loupakis F, Salvatore L. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):845-52.
- Hurwitz *et al.* Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350; 23: 2335-42.
- Hurwitz *et al.* Bevacizumab in combination with Fluorouracil and Leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23; 15: 3502-3508.
- Kabbinavar *et al.* Phase II, randomized trial comparing Bevacizumab plus Fluorouracil (FU)/ Leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21; 1: 60-65.
- Kabbinavar *et al.* Addition of Bevacizumab to bolus Fluorouracil and Leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23; 16: 3697-3075.
- Chawla *et al.* Quality of life impact of Bevacizumab when combined with Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Leucovorin (IFL) or 5-Fluorouracil/Leucovorin for metastatic colorectal cancer. Abstract presentat al Congrés ASCO 2005.
- Giantonio *et al.* High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Abstract presentat al Congrés ASCO 2005.
- Okines A, Puerto O, Cunningham D Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer*. 2009 October 6; 101(7): 1033–1038
- Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3191-8
- Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007; 29(2256-67)
- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26(4):689-90.

- Grothey A,, Sugrue M, Purdie D. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). *JCO* 2008; 26:33 2008
- Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (%):487-94
- Galfrascoli E, Piva S, Cinquni M. Risk/Benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Lig Dir* 2010; 43 (4): 286-294
- Van Cutsem E, Dicato M, Arber N et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/ world congress on gastrointestinal Cancer, barcelona, 2009. *Ann Oncol* 2010;21 suppl 6: vi1-10
- Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong?. *J Clin Oncol*. 2010;28:4668-4670.
- Wong YN, Meropol NJ, Speier W et al. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115 (10): 2081-91
- Mayer RJ. Two steps forward in the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 350; 23: 2406-8.
- Uyl-de Groot et al. Health economics: can we afford an unrestricted use of new biological agents in gastrointestinal oncology? *Curr Opin Oncol*. 2005 Jul;17(4):392-6.
- Casado M, Benavides M, Cajaraville G et al. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Rev Esp Econ Salud*. 2007; 6(2):106-18.
- Corral MJ, Clopés A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del càncer colorrectal. *Med Clin* 2007; 129: 134-6.