



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 075-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADICIÓN DE CETUXIMAB A FOLFIRI
COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON
CARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO CON GEN KRAS NO
MUTADO (WILD TYPE) E IRRESECABLE



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Yuani Miriam Román Morillo- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Jazmin Figueroa Collado- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la adición de Cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (wild type) e irreseccable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 075–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCRm	Cancer colorrectal metastásico
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FOLFIRI	Ácido folínico, fluoruracilo, irinotecán
FOLFOX	Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino
FOLFOXIRI	Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino, irinotecán
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
KRAS WT	mutacion KRAS wild type (no mutado)
HR	Hazard ratio
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	10
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA	14
iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS.....	17
V. DISCUSIÓN	22
VI. CONCLUSIONES.....	27
VII. RECOMENDACIONES	29
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	30



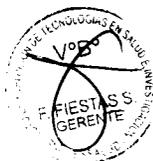
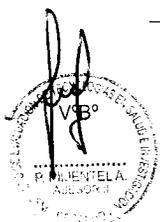
I. RESUMEN EJECUTIVO

- Aproximadamente, el 25% de los pacientes con CCR se presentan con enfermedad metastásica al debut. La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no pueden ser curados, aunque un pequeño grupo de pacientes que tienen enfermedad circunscrita al hígado o pulmón son potencialmente curables con cirugía. Para el resto de pacientes con CCRm, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica, incluyendo FOLFIRI, XELOX y FOLFOX, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

- Los efectos de la adición de cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm solo ha sido estudiado en un ECA de fase III multicéntrico y abierto (estudio CRYSTAL), cuyo objetivo principal fue la comparación entre el tratamiento con cetuximab + FOLFIRI y el tratamiento con FOLFIRI solo. En el análisis primario de diseño, tomando la población de intención a tratar (ITT) respecto a la sobrevida libre de progresión (SLP), se encontró una diferencia de 0.9 meses con un valor de p marginal (i.e., $p=0.048$) entre el tratamiento combinado de cetuximab + FOLFIRI y el tratamiento con FOLFIRI solo. Sin embargo, esta marginal diferencia no se tradujo en un mayor beneficio atribuible a cetuximab en un desenlace clínico clave desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global.

- En un reporte posterior a la culminación del estudio CRYSTAL, se publicaron nuevos análisis post hoc luego de un extendido periodo de seguimiento que incluyó además información del estado de mutación del gen KRAS recogidos de manera retrospectiva. En este reporte, se encontró una diferencia pequeña de 1.3 meses respecto a la mediana de SG entre los grupos de tratamiento, que llegó a alcanzar una significancia estadística marginal ($p=0.042$), lo que da cuenta de su inestabilidad para rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos, especialmente ante el hecho que no se hicieron ajustes del alfa por comparaciones múltiples.

Asimismo, en este reporte post hoc, Van Cutsem et al., (2011) presentan análisis exploratorio donde encuentran que los pacientes con el tipo salvaje de KRAS, el tratamiento con cetuximab mas FOLFIRI sería más efectivo que el tratamiento con FOLFIRI solo, en prolongar la SLP (mediana de la SLP, 9.9 versus 8.4 meses; HR, 0.69; IC 95% 0.55-0.86, $p=0.001$), y la SG (mediana de la SG, 23. versus 20.0 meses; HR, 0.79; IC 95% 0.67-0.94; $P=0.009$) e incrementar la respuesta del tumor (tasa de mejor respuesta 57.3% versus 39.7%; OR, 2.069; $P=0.001$).



- Sin embargo, estos potenciales beneficios que tendría la adición de cetuximab a FOLFIRI provienen de análisis post hoc, de naturaleza exploratoria cuya utilidad clara consiste en generar hipótesis a ser comprobadas en estudios ad hoc en el futuro. Las razones por las que estos resultados deben ser confirmados en futuros estudios incluyen las limitaciones relacionadas a la creación no aleatoria de subgrupos, lo que lleva a que cualquier diferencia encontrada se pueda deber a múltiples factores no controlados.



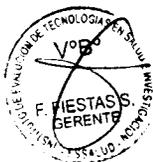
- Además, con respecto al efecto en la SG visto en los análisis post hoc luego de extenderse la mediana de seguimiento a 46 meses, tanto en la población ITT y en subgrupos relacionados a KRAS, éstos deben ser interpretados también con cautela dada su naturaleza también exploratoria ya que es muy probable que se hayan realizado múltiples comparaciones sin que se haya hecho el ajuste correspondiente del alfa. Futuros ensayos clínicos deben realizarse para confirmar estos hallazgos.



- No se han encontrado reportes sobre el impacto de adicionar cetuximab a la quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, del estudio CRYSTAL se evidencia que la incidencia general de eventos adversos grado 3 o 4 fue 79.3% en el grupo de cetuximab–FOLFIRI y 61.0% en el grupo FOLFIRI (P<0.001).



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de cetuximab en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico KRAS WT.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de la adición de cetuximab a FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico e irresecable (CCRm) con estudio de KRAS WT (tipo salvaje), sin tratamiento sistémico previo en enfermedad metastásica. Así, el médico oncólogo Luis Alberto Vera Valdivia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:



P	Pacientes adultos con cáncer de colon estadio III metastásico al debut o recurrentes en primera línea de quimioterapia. KRAS Wild type
I	Cetuximab + FOLFIRI
C	FOLFIRI
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico e irresecable con estudio de KRAS no mutado, status ECOG 0-2, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica
I	Cetuximab + FOLFIRI
C	FOLFIRI
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer colorrectal (CCR) se origina en la parte baja del sistema digestivo, incluyendo el colon y el recto. El cáncer puede extenderse produciendo metástasis a lugares adyacentes a la lesión original, a los ganglios y también a otras partes distantes del cuerpo. Globalmente, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres en el mundo (Torres). En el Perú, en el 2012 se estimó que la incidencia de este tipo de cáncer en hombres era de 9% a 16.1% con mortalidad alrededor del 5.8% a 9%; mientras que en mujeres la incidencia estimada fue de alrededor de 7.6% y 13.2%, con una mortalidad entre 5.3% y 6.9%(1,2).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con CCR se presentan con enfermedad metastásica desde el inicio, y entre el 40-50% de los pacientes recientemente diagnosticados desarrollaran metástasis posteriormente (3,4). La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no pueden ser curados, aunque un pequeño grupo de pacientes que tienen enfermedad circunscrita al hígado o pulmón tienen mejor pronóstico si son sometidos a metastasectomías. Para el resto de pacientes con CCRm, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica.

Para los casos con metástasis (frecuentemente en el hígado, pulmones, nódulos linfáticos y el peritoneo), la cirugía puede constituir una opción potencialmente curativa en un grupo selecto de pacientes con enfermedad metastásica limitada, predominantemente en el hígado y el pulmón. Para el resto de casos, el objetivo del tratamiento es mejorar tanto la duración y la calidad de vida al paciente. Los pacientes con enfermedad metastásica y con buen estado general (ECOG 0-2) son usualmente tratados con quimioterapia de primera línea y luego, si el cáncer progresa, con quimioterapia de segunda línea. Para los demás pacientes, es decir con peor estado general (ECOG>2), los daños de la quimioterapia superan los beneficios potenciales. Por lo tanto, el tratamiento depende de las circunstancias individuales del paciente.

En los últimos diez años se ha visto un incremento del número de tratamientos disponibles para el CCRm. En la era del 5-fluorouracilo (FU) solo había un agente, la sobrevida general promedio en los estudios de fase III era de aproximadamente 11 o 12 meses. En la era actual la sobrevida se ha duplicado, y los pacientes viven en promedio 2 años. Este aumento se ha observado conjuntamente con la aparición de nuevos agentes con actividad antitumoral.

Para los pacientes que lo toleran, la quimioterapia combinada doble es recomendada como tratamiento inicial del CCRm, particularmente en aquellos que tienen metástasis limitada al hígado y que potencialmente podrían convertirse en resecables. Los tres agentes quimioterapéuticos convencionales para el CCRm son las fluouropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino (FOLFOX, XELOX [CAPOX], o FOLFIRI) (5-7).



A pesar del rápido crecimiento de la investigación de nuevas drogas, aun no se establece cuál es la mejor manera de combinar estos agentes o la secuencia de administración. Más aún, la elección del régimen esta también influenciado por los objetivos de la quimioterapia, la cual difiere de acuerdo al escenario clínico.

Recientemente las Agencias Internacionales de regulación de medicamentos (FDA y EMA) han aprobado la comercialización del medicamento biológico dirigido: cetuximab para los pacientes con CCRm y con estudio negativo de la mutación KRAS. La presente evaluación de tecnología sanitaria tiene como objetivo identificar y evaluar toda la evidencia respecto a los efectos de beneficio y daño de la adición de cetuximab a la quimioterapia combinada en el tratamiento de primera línea de los casos de CCRm.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El cetuximab (Erbix, Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea el receptor del factor de crecimiento de la epidermis (EGFR), inhibiendo la proliferación de células que dependen de la activación de EGFR para crecer. Cetuximab está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CCRm que expresan EGFR y el tipo salvaje de KRAS (Kirsten rat sarcoma)

Las reacciones cutáneas son efectos adversos comunes del tratamiento con cetuximab, que ocurren en más del 80% de los pacientes y se presenta principalmente como un rash tipo acné, y en menor frecuencia como prurito, piel seca, descamación, hipertrichosis o problemas en las uñas (por ejemplo, paroniquia). La mayoría de las reacciones cutáneas se desarrollan durante las primeras tres semanas del tratamiento. La ficha técnica resumen del medicamento señala que si el paciente experimenta una reacción cutánea de grado 3 o 4, se debe suspender el tratamiento con cetuximab, y solo podrá ser restaurado si la reacción se resuelve hasta el grado 2. Otros efectos adversos con cetuximab incluyen reacciones leves y moderadas, relacionadas con la infusión como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, mareos, o disnea que ocurren al poco tiempo después de la primera administración de la infusión de cetuximab (8).

El costo por la adquisición de cetuximab asciende a S/. 1,268.84 por un vial de 5-mg/ml, 20-ml. La dosis inicial es 400 mg/m² por superficie corporal. Las dosis semanales subsecuentes son de 250 mg/m² cada una. Una persona con área superficial de 1.75 m² (65kg, 1.70m) recibiría siete ampollas para la dosis de carga y cinco ampollas para la dosis de mantenimiento que equivaldrían a un costo de S/. 8,881.88 para la dosis de carga y S/. 6,344.2 para cada dosis de mantenimiento. Para recibir el medicamento por 8 meses, el costo total del tratamiento ascendería a S/. 211,896.28 por paciente.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la adición de cetuximab a FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico e irrecsectable (CCRm) con estudio de KRAS WT no mutado (tipo salvaje), sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron los términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador que se detallan a continuación:



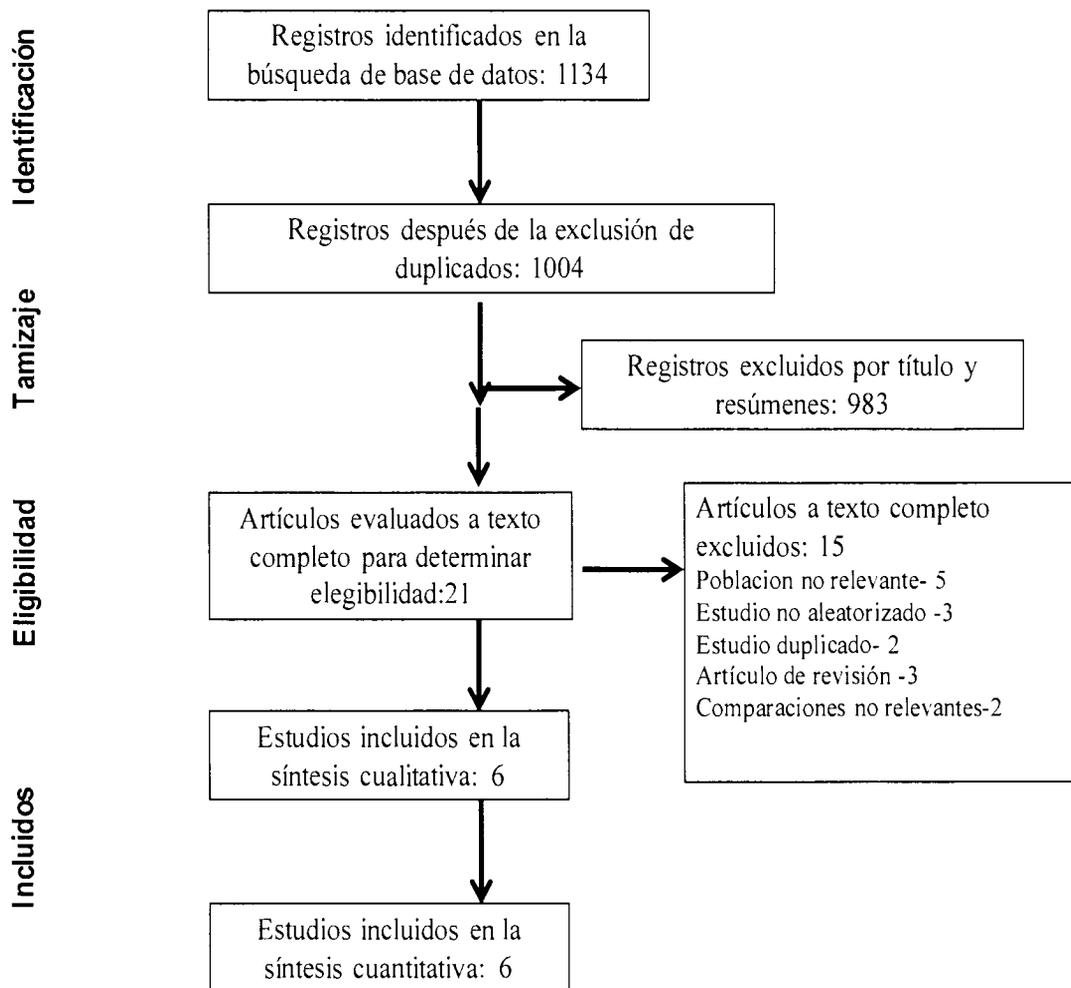
“Colorectal neoplasm”, “carcinoma, colorectal”, “tumor, colorectal”, “cetuximab”, “Erbix”, “anti-EGFR agents”

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento de la adición de cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico irresecable y con estudio negativo de la mutación KRAS. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) *“Colorectal cancer: diagnosis and management”*- last updated December 2014 (9)

Esta guía recomienda el uso de quimioterapia con múltiples medicamentos para los pacientes con CCRm. Estos regímenes tienen recomendación fuerte e incluyen las fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino o irinotecan. Se debe considerar una de las siguientes secuencias de quimioterapia a menos que estén contraindicadas:

- FOLFOX (ácido folínico mas fluoracilo mas oxaliplatino) como tratamiento de primera línea, luego el agente único de irinotecan como tratamiento de segunda línea.
- FOLFOX como tratamiento de primera línea luego FOLFIRI (ácido folínico mas fluoracilo mas irinotecan) como tratamiento de segunda línea
- XELOX (capecitabina mas oxaliplatino) como tratamiento de primera línea luego FOLFIRI (ácido folínico mas fluoracilo mas irinotecan) como tratamiento de segunda línea.

Respecto a cetuximab, en esta guía no están incluidos en ninguna recomendación. La guía hace referencia a las ETS de tales agentes, la cual será descrita y evaluada en la sección de ETS de la presente evaluación.



Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline 126". December 2011. Revised August 2016 (10)

Para los pacientes con CCRm irresecable y que no han recibido quimioterapia previa, esta guía recomienda, con el mayor grado de fuerza (A), el tratamiento de todos los pacientes con cualquiera de las siguientes combinaciones de quimioterapia: 1) 5-FU/leucovorina/oxaliplatino; 2) capecitabina y oxaliplatino; o 3) 5-FU/leucovorina/irinotecan. Es recomendable que los pacientes estén en buen estado general y tengan adecuada función orgánica

La evidencia que sustenta esta recomendación proviene de varias revisiones sistemáticas que confirman que la quimioterapia mejora la sobrevida global de los pacientes con CCRm. Las combinaciones de quimioterapia de 5-FU/leucovorina/oxaliplatino o 5-FU/leucovorina/irinotecan proveen altas tasas de respuesta y mayores tiempos de sobrevida libre de progresión que 5-FU solo, en pacientes con buen estado general y función de órganos. Estas combinaciones tienen similar actividad pero difieren en su perfil de toxicidad. La combinación de capecitabina con oxaliplatino es una alternativa a la combinación de 5-FU/leucovorina/oxaliplatino con actividad y toxicidad similar, aunque la evidencia proveniente de un meta-análisis sugirió que este último puede tener una ligera mayor tasa de respuesta.

Respecto al tratamiento con cetuximab, la guía recomienda, con un grado de recomendación B, que cetuximab debe ser considerado en combinación con 5-FU/leucovorina/oxaliplatino o 5-FU/leucovorina/irinotecan como quimioterapia de primera línea en pacientes con CCRm y con KRAS WT. Esta recomendación es de nivel B. La evidencia que sustenta es el estudio CRYSTAL. Esta recomendación se basa en la referencia la recomendación de la SMC que a continuación se describe brevemente.

La recomendación al sistema de salud del consorcio de medicamentos escocés (SMC). Este consorcio concluyó en el 2010 que cetuximab estaba aceptado para uso restringido dentro del sistema de salud de Escocia para el tratamiento de pacientes con CCRm con expresión de EGFR y K-ras tipo salvaje. El uso de cetuximab está restringido para ser usado en pacientes que no han recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica, con metástasis hepática que son consideradas irresecables pero para quienes la resección curativa de las metástasis es posible si las lesiones se hacen resecables después del tratamiento con quimioterapia y cetuximab.

En el 2015 (11), el consorcio aceptó a cetuximab con uso restringido como tratamiento en los pacientes con CCRm que expresan EGFR y KRAS tipo salvaje en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o oxaliplatino, en pacientes que no hayan sido tratados previamente con quimioterapia para su enfermedad metastásica. La evidencia que se consideró en esta recomendación provino de un análisis por subgrupos del estudio CRYSTAL.



European Society for Medical Oncology (ESMO) "Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" -2014 (12)

Esta guía recomienda el uso de la combinación de FOLFIRI con cetuximab sobre la monoterapia con FOLFIRI en el tratamiento de primera línea de pacientes con el tipo salvaje KRAS. La fuerza de esta recomendación es de grado B, que según esta guía significa que existe evidencia fuerte o moderada de la eficacia pero con un beneficio clínico limitado. La evidencia que sustenta esta recomendación ha sido clasificada como I, que señala que proviene de al menos un ECA grande con bajo riesgo de sesgo. Las referencias que se agregan a esta recomendación son el estudio CRYSTAL y un reporte post hoc de este mismo estudio. A pesar que en esta guía se señala que existe un beneficio de la adición de cetuximab en la respuesta del tumor, la SLP y la SG, no existe una evaluación detallada de la calidad de la evidencia, así como también se desconoce cuál ha sido la relación de la calidad de la evidencia con el grado de recomendación.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) " Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer ". Technology appraisal guidance 176. August 2009 (13)



Aunque el Instituto de NICE menciona en su página web que recibió la propuesta de actualizar esta ETS en enero del 2014 y se encuentra actualmente en desarrollo; se ha considerado incluirla en la presente evaluación, debido a que está basada en el único ensayo (CRYSTAL) en el que se evaluó el efecto de agregar cetuximab a FOLFIRI y no se ha identificado algún ECA adicional.



En esta ETS la combinación de cetuximab con FOLFIRI está recomendado como segunda opción, después de la combinación de cetuximab con FOLFOX, en el tratamiento sistémico de primera línea de los pacientes con CCRm, por no tolerar o tener contraindicaciones al oxaliplatino. El beneficio de la combinación de cetuximab con quimioterapia, que los evaluadores de esta ETS consideraron fue la reducción de las metástasis hepáticas secundarias hasta hacerlas resecables en el subgrupo de pacientes con el tipo salvaje KRAS. En esta evaluación se determinó que el tratamiento con cetuximab debe suspenderse a las 16 semanas, y el paciente debe ser reevaluado para determinar si las metástasis hepáticas son resecables. Esta ETS recomienda el uso de cetuximab en combinación con 5-FU, ácido folínico e irinotecán (FOLFIRI) como tratamiento de primera línea del CCRm solo si se cumplen los siguientes criterios:

- El tumor colorrectal primario ha sido extirpado o es potencialmente operable
- La enfermedad metastásica esta confinada al hígado y es irresecable
- El paciente se encuentra en buen estado general para ser sometido a cirugía de extirpación del tumor colorrectal primario y luego de las metástasis hepáticas si se hacen resecables después del tratamiento con cetuximab
- El paciente no tolera o tiene contraindicaciones a oxaliplatino

Esta evaluación consideró los resultados del único ECA que examinó los beneficios y daños de cetuximab en combinación con FOLFIRI con FOLFIRI solo, del estudio CRYSTAL. En esta sección se describirán la evidencia que considero NICE para la evaluación de cetuximab, la descripción y evaluación de este ECA se desarrollará en la sección de ensayos clínicos e esta evaluación.

Los efectos de la combinación de cetuximab con FOLFIRI en los pacientes con el tipo salvaje (no mutado) KRAS, se evaluaron en un análisis por subgrupos no planeado del ensayo CRYSTAL. Este análisis mostró un incremento estadísticamente significativo de la SLP, con una mediana de SLP de 9.9 meses (IC 95% 8.7-14.6) para cetuximab en combinación con FOLFIRI comparado con 8.7 meses (IC 95% 7.4-9.9) para FOLFIRI solo (HR=0.684, p=0.0167). La combinación de cetuximab con FOLFIRI también se asoció con un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta comparada con FOLFIRI solo (59.3%, IC 95% 51.6-66.7 versus 43.2%, IC 95% 35.8-50.9, respectivamente; p=0.0028). La tasa de potenciales resecciones hepáticas curativas para la combinación de cetuximab con FOLFIRI fue 3.5% (n=6) comparado con 2.3% (n=4) para FOLFIRI solo (no se reportó significancia estadística para este desenlace).

En el estudio CRYSTAL se evaluó la calidad de vida usando los cuestionarios QLQ-C30 y EuroQol (EQ-5D). En el subgrupo de KRAS WT, algunas medidas del QLQ-C30 mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos a favor del grupo que recibo solo FOLFIRI (cambio promedio respecto al basal a peor puntuación del funcionamiento físico y disnea). A pesar de que la calidad de vida es un desenlace clave en el cáncer y es incluido en las evaluaciones de costo efectividad, no se pudo incluir estos resultados debido a que un pequeño grupo de pacientes (n=37) completaron los cuestionarios EQ-5D basales, y no pueden considerarse representativos de la muestra estudiada, restando validez a sus resultados.

La mayoría de los eventos adversos en el subgrupo de pacientes con el tipo salvaje de KRAS fueron concordantes con el resumen de características generales de cetuximab o 5-FU con ácido folínico en combinación con irinotecan u oxaliplatino. En el estudio CRYSTAL, ocurrieron más eventos adversos con la combinación de cetuximab con FOLFIRI comparado con FOLFIRI solo (una diferencia de 5% o más entre los grupos), y fueron neutropenia, estreñimiento, dispepsia, disnea, disgeusia, reacción en el sitio de la inyección, eritema, hipotensión, hipertricosis y queilitis. En la población con el tipo salvaje KRAS de los estudios CRYSTAL y OPUS, la frecuencia del síndrome de



eritrodisestesia palmo-plantar fue mayor con cetuximab en combinación con FOLFIRI comparado con FOLFIRI solo (16.2% versus 2.8% [28 versus 5 pacientes]) y con cetuximab en combinación con FOLFOX comparado con FOLFOX solo (13.1% versus 4.1% [8 versus 3 pacientes]). Cetuximab está asociada con un incremento del rash parecido al acné que afecta a la parte superior del tórax y efectos adversos gastrointestinales como la diarrea y fatiga. Los clínicos han considerado que la presencia del rash es indicativo de respuesta al tratamiento con cetuximab y que no conducen a la hospitalización. Por lo tanto, se interpreta como un efecto positivo porque sugiere que el medicamento está trabajando, aunque este sustento proviene de un bajo nivel de evidencia, la opinión de expertos.

El comité evaluador de NICE revisó los resultados del estudio CRYSTAL encontrando varias limitaciones. La mejora en la SLP de 1.2 meses era estadísticamente significativa pero no clínicamente significativa. Se observó que la diferencia en la SG de 3.9 meses a favor de la adición de cetuximab a FOLFIRI no fue estadísticamente significativa. Se notó que el análisis del subgrupo con el tipo salvaje de KRAS se basó en una muestra pequeña y se realizó post hoc (a petición de la EMA). El grupo evaluador considero que también era incierto la precisión de la prueba de KRAS en la práctica clínica.

Los clínicos especialistas consultados en esta ETA opinaron que la combinación de cetuximab con quimioterapia tenía el potencial de reducir el tamaño de las metástasis hepáticas secundarias, y conducir a una resección curativa en personas con CCRm con KRAS salvaje. Los pacientes para quienes la resección de metástasis hepática no era posible ya no recibirían cetuximab, y solo recibirían quimioterapia estándar. Se consideró entonces la evidencia del efecto del tratamiento con cetuximab en la tasa de la potencial resección curativa de las metástasis hepáticas. Los resultados del ensayo mostraron que muy pocos pacientes con el tipo salvaje KRAS de CCRm pudieron ser sometidos a resección potencialmente curativa (cetuximab en combinación con FOLFIRI 3.5%, FOLFIRI solo 2.3%). Claramente no se observó diferencias estadísticamente significativas para este desenlace. Se discutió que esta tasa podía ser mayor, cerca al 20% y teniendo en consideración las opiniones de los clínicos se introdujo en el modelo económico un valor más alto de posible resección curativa de metástasis hepáticas secundarias con el uso de FOLFOX y cetuximab (43%) y con una baja tasa de falla, por resección incompleta, de esta cirugía del 5%.

El modelo económico consideró que el objetivo del tratamiento con cetuximab era reducir el tamaño de las metástasis para llegar a ser resecables, y que el mejor comparador era FOLFOX. En el análisis económico solo se evaluó el subgrupo de pacientes con metástasis solamente en el hígado, por lo que los QALYs ganados para la población total con CCRm sería substancialmente menor que del subgrupo. Otra condición importante en el análisis de costo-efectividad fue el estado general del paciente. La adición de cetuximab a la quimioterapia no sería útil en un paciente debilitado como para ser sometido a resección quirúrgica de las metástasis hepáticas.



Por lo tanto, el comité evaluador de NICE concluyó que la adición de cetuximab sería apropiado para los pacientes a quienes se les había resecado el tumor colorrectal primario, o si este no era el caso, cuando el tumor colorrectal primario fuera potencialmente operable y el paciente pudiera ser sometido a la cirugía cuando fuera resecable. Debido a que se sabía que algunos pacientes no son capaces de tolerar, o tienen contraindicaciones para el uso de oxaliplatino, se acordó que para esos pacientes el comparador más apropiado era FOLFIRI.

iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Van Cutsem et al., 2009-“*Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer*” (14)

El estudio de **CRYSTAL** fue un ECA fase III, abierto multicéntrico (n=1198) que comparó cetuximab (ciclos de 14 días) en combinación con FOLFIRI (n=599) con FOLFIRI solo (n=599) en la sobrevida libre de progresión (desenlace primario), definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa dentro de los 60 días después de la última evaluación del tumor.

Se incluyeron como desenlaces secundarios a la SG, la tasa de mejor respuesta (definida como la proporción de pacientes con confirmación de respuesta completa o parcial, y definida como una respuesta persistente por al menos 28 días) y desenlaces de seguridad (incluyendo la incidencia y tipo de eventos adversos). Se analizó de manera prospectiva el número de pacientes que se sometieron a cirugía con intención curativa (cualquier resección de metástasis con el fin de curar o realizar la resección de todas las lesiones a R0). También se hizo un análisis por subgrupo de manera retrospectiva para investigar la asociación entre la SLP, la SG o la tasa de respuesta con el estado de mutación de KRAS de los tumores.

Se incluyeron a pacientes adultos con diagnóstico confirmado histológicamente de adenocarcinoma del colon o recto, con primera ocurrencia de metástasis que no era tributario de resección quirúrgica con intención curativa, evidencia inmunohistoquímica de expresión de EGFR tumoral, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 y adecuada función hematológica, hepática, y renal. Se excluyeron a pacientes previamente expuestos a terapia anti-EGFR o a quimioterapia en base a irinotecan, quimioterapia previa para cáncer colorrectal metastásico, tratamiento adyuvante que fue terminado 6 meses o menos antes el inicio del tratamiento del ensayo. Se extrajeron el DNA de las biopsias para examinar la presencia de mutaciones KRAS en los codones 12 y 13.

El análisis primario del estudio fue la comparación en el tiempo de la SLP entre los dos tratamientos. El resto de los desenlaces se incluyeron en análisis secundarios por lo que fueron de apoyo, exploratorios y no confirmatorios. Se compararon las tasas de

respuesta y cirugía con intención curativa entre los dos grupos de tratamiento. Se repitieron los métodos de análisis de eficacia para el subgrupo con muestras que pudieron ser evaluados para la mutación KRAS.

Aunque con un nivel de significancia marginal, el tratamiento con la combinación cetuximab–FOLFIRI se asoció con un tiempo ligeramente superior de la SLP respecto al tratamiento con FOLFIRI solo (mediana de la SLP para cetuximab con FOLFIRI: 8.9 meses; IC 95%, 8.0-9.5 meses, y la mediana de SLP para FOLFIRI: 8 meses, IC 95% 7.6-9.0 meses; diferencia de 0.9 meses), (HR: 0.85; IC 95% 0.72-0.99; P=0.048). En el punto de corte para el recojo de información, habían 412 muertes en el grupo de cetuximab con FOLFIRI y 416 en el grupo FOLFIRI. La OR de mejor respuesta (definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial persistente por lo menos por 28 días) con el tratamiento cetuximab con FOLFIRI comparada con FOLFIRI fue 1.40 (IC 95%, 1.12-1.77; P=0.004). Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la SG entre ambos tratamientos. La mediana de la SG fue 19.9 meses en el grupo que recibió cetuximab–FOLFIRI y 18.6 meses en el grupo de FOLFIRI solo. El HR de muerte con cetuximab + FOLFIRI fue 0.93 (IC 95%, 0.81-1.07; P=0.31).



Se obtuvieron las muestras al inicio del estudio de 540 pacientes para el análisis de la mutación KRAS; las muestras del resto de pacientes (658, 55%) eran insuficientes o no estaban disponibles. Los tumores de 348 pacientes (64.4%) tuvieron el tipo salvaje de KRAS y 192 pacientes (35.6%) tuvieron mutación KRAS. Más pacientes en el grupo de cetuximab–FOLFIRI tuvieron el KRAS de tipo salvaje (66.9% vs. 62.1%). Aunque los autores de este estudio no explican en la sección de métodos las razones de realizar un análisis por subgrupo según la presencia de la mutación KRAS, en la discusión se presentan estudios retrospectivos observaciones sin grupos de comparación, en los que se propone un probable papel del estado de la mutación KRAS como factor predictivo respecto a su respuesta a cetuximab (De Roock, Di Fiore, Lievre, Karapetis).



La asociación entre la presencia de la mutación KRAS y el tratamiento respecto a la SLP no fue significativa (P=0.07), tampoco fue significativa la interacción del tratamiento con la SG (P=0.44). Solo se observó una interacción significativa entre la presencia de la mutación con la mejor respuesta del tumor (P=0.03).



En los pacientes que tenían la presencia de KRAS del tipo salvaje, no se observaron asociaciones entre el estado de mutación KRAS y el tratamiento, en la SLP, ni en la SG. La mediana de la SLP para el grupo que recibió cetuximab con FOLFIRI fue 9.9 meses (IC 95% 8.7-14.6 meses) y para el grupo de FOLFIRI fue 8.7 meses (IC 95% 7.4-9.9 meses). El HR de SLP entre los pacientes que recibieron cetuximab y FOLFIRI, comparado con FOLFIRI solo fue 0.68, IC 95% 0.50 - 0.94; P=0.02. Sin embargo el valor p de la prueba de interacción no fue significativo (p=0.07). Asimismo, la mediana de la SG en el grupo de cetuximab y FOLFIRI fue 24.9 meses (IC 95% 22.2 - 27.8 meses), y para de grupo de FOLFIRI fue 21 meses (IC 95% 19.2 - 25.7

meses). El HR de muerte en el grupo de cetuximab con FOLFIRI respecto a FOLFIRI solo fue 0.84 (IC 95%, 0.64-1.11; p no reportado), pero el valor p de la prueba de interacción tampoco fue significativo (p=0.44), lo cual significa que la probabilidad de encontrar estas diferencia de efecto iguales o más extremas que las observadas eran bastante altas para rechazar la hipótesis de encontrar esas diferencias por el azar.

Respecto a los eventos adversos, la incidencia general de eventos adversos grado 3 o 4 fue 79.3% en el grupo de cetuximab-FOLFIRI y 61.0% en el grupo FOLFIRI (P<0.001). La administración de cetuximab con FOLFIRI, comparado con FOLFIRI solo, estuvo asociado significativamente con más reacciones de la piel (19.7% vs. 0.2%, P<0.001) y rash tipo acné (16.2% vs. 0.0%, P<0.001). Pero, ninguna de las reacciones tipo acné fueron de grado 4 de severidad. La combinación de cetuximab con FOLFIRI, también tuvo mayor incidencia de diarrea grado 3 o 4 comparado con FOLFIRI solo (15.7%, vs. 10.5% P=0.008) y de reacciones relacionadas con la infusión (2.5% vs. 0.0%, P<0.001), aunque estos efectos se manejaron con las modificaciones de tratamiento que se determinaron en el protocolo.



Van Cutsem et al., 2011- "Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status" (15)

Este artículo es un reporte actualizado del estudio CRYSTAL en el que se aumentó el número de pacientes evaluados para determinar la presencia de la mutación de los codones 12 y 13 del gen KRAS, desde el 45% en el estudio inicial hasta un 89% en este reporte. En el estudio original (CRYSTAL) los autores describieron que solo se obtuvieron muestras de 540 pacientes (45% de la población aleatorizada), las muestras del resto de pacientes eran insuficientes o no estaban disponibles. En este nuevo reporte, se aumentó el número de muestras analizadas para determinación de la mutación KRAS a 1063 pacientes (89%). Los autores de este estudio manifestaron que las muestras para examinar las mutaciones se incrementaron por medio de la extracción del ADN del tumor a partir de los tejidos fijados en láminas que sirvieron para el examen de la expresión de EGFR.



Con un nuevo punto de corte más largo del tiempo seguimiento que el estudio original, se volvieron a realizar comparaciones de la SLP, la SG y la tasa de respuesta entre ambos grupos de tratamiento. El estudio original CRYSTAL se culminó tras una mediana de seguimiento de 30 meses, mientras que en este nuevo reporte la mediana de seguimiento se extendió hasta los 46 meses. Se realizaron también análisis por subgrupo acuerdo a la presencia de la mutación KRAS y BRAF del tumor de cada uno de los tres desenlaces de eficacia mencionados. No obstante, tal como lo describieron los autores de este estudio, se trataban de análisis exploratorios, y tampoco se hizo algún ajuste por múltiples comparaciones. La interacción del efecto del tratamiento y la presencia de la mutación KRAS del tumor, se exploró en la SLP y en la SG usando

modelos de Cox y para la respuesta del tumor usando un modelo de regresión logística. También se exploró el efecto del rash tipo-acné (de cualquier grado) en los desenlaces.

En el nuevo análisis de la población (n=1198) con una mediana de seguimiento mayor (mediana de seguimiento de 46 meses), la adición de cetuximab a FOLFIRI resultó en una mejora significativa de la SG, aunque con un valor de p marginal (mediana de SG de cetuximab con FOLFIRI: 19.9 meses, (IC 95% 18.5 - 21.3 meses) y del grupo de FOLFIRI: 18.6 meses (IC 95% 16.7-19.8 meses). El HR de muerte en el grupo de cetuximab con FOLFIRI: 0.88; IC 95% 0.774-0.995; P=0.0419). Hubo 487 muertes (81%) en el grupo de cetuximab con FOLFIRI y 502 (84%) en el grupo de FOLFIRI solo (no se reportó valor de p para diferencia de estas proporciones). Sin embargo, este análisis al igual que todos son de carácter exploratorio, tal como lo afirman los autores, por lo que está rodeado de alto nivel de incertidumbre.

En el análisis por subgrupo post hoc, exploratorio y sin ajuste por múltiples comparaciones, se observaron diferencias del efecto del tratamiento según la mutación KRAS en la SLP, SG y tasa de mejor respuesta. Se detectaron mutaciones en los codones 12 y 13 en el gen KRAS de 397 (33% de todos los pacientes). Se encontraron mutaciones más frecuentemente en los pacientes que habían sido asignados inicialmente al grupo de cetuximab con FOLFIRI (40%) comparado con el grupo de FOLFIRI solo (34%). En los pacientes con mutación KRAS WT, se observó una diferencia en la SLP a favor del tratamiento de cetuximab mas FOLFIRI (mediana de la SLP del grupo de cetuximab con FOLFIRI: 9.9 meses (IC 95% 9.0 - 11.3 meses), mediana de la SLP para el grupo de FOLFIRI 8.4 meses (IC 95% 7.4 - 9.2 meses); HR, 0.69; IC 95% 0.55-0.86, P=0.0012), con valor significativo de interacción p=0.0028. En el caso de la mejor respuesta tumoral, también se observó diferencia del efecto a favor de cetuximab con FOLFIRI (tasa de mejor respuesta 57.3% versus 39.7%; OR, 2.069; P=0.001), con un valor de p de interacción significativa (P=0.0005). Se observó también una diferencia a favor de cetuximab en la SG (mediana de la SG en el grupo de cetuximab con FOLFIRI: 23.5 meses (IC 95% 21.2 - 26.3 meses), y en el grupo de FOLFIRI: 20.0 meses (IC 95% 17.4 - 21.7 meses); HR, 0.79; IC 95% 0.67-0.94; P=0.009. Sin embargo, el valor de p de la interacción fue bastante marginal y cercano al de no significancia del 5% (p=0.0463), traduciéndose en un débil sustento para rechazar la hipótesis de que esta supuesta diferencia se deba al azar, en el desenlace clave de sobrevida global.

En este estudio posterior al ensayo original, se examinó también una nueva mutación: BRAF V600E, el cual se detectó en 60 (6%) de 999 muestras de tumor evaluables de BRAF y KRAS. Nuevamente se realizaron análisis por subgrupo considerando la presencia de esta mutación para explorar su potencial impacto en el efecto del tratamiento con cetuximab con FOLFIRI. Los pacientes cuyos tumores eran del tipo salvaje para ambos genes y que recibieron cetuximab mas FOLFIRI mostraron un menor riesgo de progresión de la enfermedad (HR, 0.637; P=0.0013) y un incremento significativo de la odds de respuesta (odds ratio, 2.175; P=0.001) comparada con



aquellos que recibieron solo FOLFIRI. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la SG, en esta población (HR, 0.830; P=0.0547). En los pacientes cuyos tumores eran KRAS tipo salvaje y con la mutación BRAF, la adición de cetuximab a FOLFIRI no fue diferente al tratamiento solo con FOLFIRI en mejoras de la SLP (mediana 8.0 vs 5.6 meses; HR, 0.934; P=0.87) tampoco en la SG (mediana, 14.1 vs 10.3 meses; HR, 0.908; P=0.74). No se observó evidencia de una interacción independiente del efecto del tratamiento según la presencia de la mutación BRAF del tumor.

A pesar del esfuerzo de los investigadores de procesar un mayor número de muestras para la determinación del estado de mutación y presentar análisis exploratorios, se debe precisar que los grupos de tratamiento del estudio original ya no eran comparables. Después del término del estudio, las dos terceras partes de los pacientes de cada grupo recibieron quimioterapia adicional (no se describen los tratamientos). Además, el 25.4% de los pacientes del grupo FOLFIRI y el 6.2% del grupo cetuximab–FOLFIRI recibieron tratamiento anti-EGFR adicional, significando que cualquier desenlace observado en ese periodo adicional de seguimiento (de 30 a 46 semanas, 16 semanas) se puede deber a múltiples factores, diferentes a los tratamiento que estamos comparando. Además, al incrementar las mutaciones genéticas examinadas, se aumentó también el número de comparaciones realizadas, con lo que se incrementa la probabilidad de observar una diferencia significativa solo por el azar. Los resultados de estudios aleatorizados en los que se comparan a los pacientes dentro de los grupos a los que fueron asignados de manera aleatoria, estarán menos afectados por sesgos, y por tanto de mayor calidad metodológico que resultados de análisis por subgrupos y realizados post hoc.



[Handwritten signature]



V. DISCUSIÓN

Aproximadamente, el 25% de los pacientes con CCR se presentan con enfermedad metastásica al debut. La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no pueden ser curados, aunque un pequeño grupo de pacientes que tienen enfermedad circunscrita al hígado o pulmón son potencialmente curables con cirugía. Para el resto de pacientes con CCRm, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica, incluyendo FOLFIRI, XELOX y FOLFOX, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

El efecto de la adición de cetuximab a la quimioterapia combinada (FOLFIRI) como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm irreseccable, solo ha sido evaluado en un ECA fase III abierto. Este estudio, CRYSTAL (Van Cutsem et al., 2009), fue diseñado para detectar diferencias del tratamiento con cetuximab más FOLFIRI con FOLFIRI solo, en un desenlace clínico intermedio, como es la SLP. Así, tomando la población de intención a tratar (ITT) en este desenlace de naturaleza intermedia, solo se encontró una diferencia de 0.9 meses con un valor de p marginal (i.e., $p=0.048$) entre el tratamiento combinado de cetuximab + FOLFIRI y el tratamiento con FOLFIRI solo. Específicamente, la mediana de la SLP para cetuximab con FOLFIRI fue de 8.9 meses (IC 95%, 8.0-9.5 meses), y la mediana de SLP para FOLFIRI de 8 meses (IC 95% 7.6-9.0 meses), siendo el HR: 0.85; IC 95% 0.72-0.99; $P=0.048$. Sin embargo, esta marginal diferencia no se tradujo en un mayor beneficio atribuible a cetuximab en un desenlace clínico clave desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global. Así, la mediana de la SG fue 19.9 meses (IC 95%, 18.5-21.3 meses) en el grupo que recibió cetuximab-FOLFIRI y 18.6 meses en el grupo de FOLFIRI solo (IC 95%, 16.6-19.8 meses), con HR:0.93, IC95% 0.81-1.07; $p = 0.31$. En otras palabras, la adición de cetuximab a FOLFIRI no se tradujo en diferencias entre los grupos en un desenlace clave desde la perspectiva del paciente, como es la mortalidad. De hecho, siendo este análisis por ITT, que considera a los pacientes en sus grupos a los que fueron aleatorizados, se observó una mínima diferencia de 0.9 meses en la SLP, a favor de cetuximab. Esta diferencia de menos de un mes es clínicamente irrelevante en un desenlace que no es clave desde la perspectiva del paciente y con un valor límite de significancia estadística.

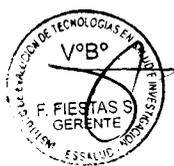
En otro reporte publicado posteriormente a la terminación del estudio CRYSTAL (Van Cutsem et al., 2011), se presentaron, aparte de los análisis iniciales de eficacia en población ITT, análisis por subgrupos post hoc de acuerdo a la presencia de la mutación en el gen KRAS. En esta actualización del estudio, se aumentó el número de muestras para la determinación de la presencia de la mutación de los codones 12 y 13 del gen KRAS, desde el 45% (540 pacientes) en el estudio inicial hasta un 89% (1063 pacientes) en el nuevo reporte. También se examinó, de manera retrospectiva, la mutación BRAF en las muestras, con lo que se aumentó en número de subgrupos y por tanto las comparaciones.



Este otro estudio de Van Cutsem et al., (2011) hace un análisis en la población ITT pero con una mayor mediana de seguimiento (46 meses), y encontraron una diferencia pequeña de 1.3 meses respecto a la mediana de SG entre los grupos de tratamiento. Específicamente, para el grupo Cetuximab+FOLFIRI la mediana de la SG fue de 19.9 meses (IC 95% 18.5-21 meses), mientras que para el grupo de FOLFIRI solo fue de 18.6 meses (IC 95% 16.7-19.8 meses), teniendo esta diferencia una significancia estadística marginal (0.88; IC 95% 0.77-0.99; $p=0.042$), lo que da cuenta de su inestabilidad para rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos. Esto es especialmente relevante dado que el análisis estadístico fue hecho sin realizar los ajustes del alfa por comparaciones múltiples. De hecho, los mismos autores manifiestan que estos análisis son de carácter exploratorio y que por ello no se hizo ningún ajuste por múltiples comparaciones. Esto significa que cualquier resultado de esta exploración solo debe ser considerado como generadores de hipótesis para ser confirmados en futuros ensayos clínicos. A esto se añade el potencial ruido estadístico que puede haberse originado por el hecho que una proporción importante de participantes en cada grupo original recibió diferentes tratamientos de quimioterapia, incluido medicamentos anti-EGFR, luego de culminado el estudio CRYSTAL. Con todo ello, se puede evidenciar que estos resultados en la población ITT con mayor tiempo de seguimiento, presentó una diferencia en la SG muy modesta, que incluso su significancia estadística puede ser debida a un error Tipo I ya que no se ajusta el alfa por comparaciones múltiples post-hoc, por lo que los autores lo consideran como análisis exploratorios, y además de estar afectada por los posteriores tratamientos que de forma no aleatoria recibieron los participantes luego de culminar su participación en el ensayo CRYSTAL.

Además, el reporte de Van Cutsem et al., (2011) presenta un análisis post-hoc por subgrupo para explorar si existe una diferencia de efecto del tratamiento según la presencia de la mutación del gen KRAS. Así, este segundo reporte por Van Cutsem et al., (2011) encuentra que los pacientes con el tipo salvaje de KRAS (sin la mutación), el tratamiento con cetuximab mas FOLFIRI sería más efectivo que el tratamiento con FOLFIRI solo, en prolongar la SLP (mediana de la SLP, 9.9 versus 8.4 meses; HR, 0.69; IC 95% 0.55-0.86, $p=0.001$); así como también prolongar la SG mediana de la sobrevida 23.5 (IC 95% 21.2-26.3 meses para cetuximab con FOLFIRI) versus 20.0 meses (IC 95% 17.4-21.7 meses para FOLFIR solo); HR, 0.79; IC 95% 0.67-0.94; $P=0.009$) e incrementar la respuesta del tumor (tasa de mejor respuesta 57.3% versus 39.7%; OR, 2.069; $P=0.001$). Sin embargo, este resultado fue uno de varias comparaciones realizadas, en las que los grupos de tratamiento se compararon según dos tipos de mutaciones genéticas (KRAS y BRAF), sin ajuste del valor alfa por múltiples comparaciones; y en una población que después de terminar el estudio, recibió diferentes tratamientos a los que se están evaluando, y que podrían también generar una distorsión que no permite identificar el efecto que se podría atribuir a cetuximab en la sobrevida global.

Estos resultados en el subgrupo de pacientes con el tipo salvaje de KRAS son también exploratorios, que han permitido establecer nuevas hipótesis que guíen el diseño de



nuevos estudios pero que no pueden ser usados para la toma de decisiones clínicas hasta que sean confirmadas en futuros ensayos clínicos. Esto es porque las inferencias de los análisis por subgrupos padecen de varias limitaciones serias (16). Para que sus resultados sean considerados sólidos deben cumplir con algunos criterios básicos. Tras esta consideración pueden generar hipótesis, que requerirán ser evaluados en estudios para determinar si existe tal diferencia de efecto. El balance entre los grupos que se logra mediante la aleatorización existe solo cuando los pacientes son evaluados dentro de los grupos a los cuales fueron inicialmente aleatorizados. Dividir a los pacientes en subgrupos por una característica clínica crean nuevos grupos en los que se desconoce cuál es la distribución de variables (medidas y no medidas) y que pueden aparecer relacionadas con el desenlace evaluado y mostrar de manera engañosa que son resultado del efecto del tratamiento. Así, los nuevos grupos contruidos por fuera de la aleatorización pueden mostrar diferencias estadísticamente significativas espurias, que pueden aparecer debido a que los mismos pacientes son diferentes, y no por un efecto del tratamiento. Así estos resultados deben ser tomados con mucha cautela y solo para elaborar nuevas hipótesis para estudios en el futuro. Es decir, hasta que no se realice un estudio que confirme esta hipótesis, la toma de decisiones clínicas basadas en inferencias procedentes de análisis por subgrupos no deben ser alentadas.

No obstante, existen criterios que permiten tomar resultados generados de exploraciones estadísticas en subgrupos como de mayor probabilidad que tengan validez interna. Un criterio que aumenta la credibilidad de un efecto por subgrupo, es que tal diferencia se haya observado también en otros estudios; la falla en replicarla la disminuye. Así, con respecto al reporte realizado por Van Cutsem et al., (2011) del estudio CRYSTAL, la sugerencia de que exista una diferencia de efecto según el estado de la mutación del gen KRAS, proviene de análisis retrospectivos de algunos estudios observacionales sin grupo de comparación (17-20). Sin embargo, este rol no ha sido consistente en estudios de mayor calidad metodológica. Los análisis por subgrupos post hoc de sus datos actualizados del estudio OPUS que evaluó cetuximab en combinación con FOLFOX mostraron consistencia solo en desenlaces clínicos intermedios como la respuesta al tumor y la SLP, pero no en desenlaces clínicos clave desde la perspectiva del paciente, como la SG (21). El ECA de Maughan et al 2011 (22) comparó el efecto de adicionar cetuximab al tratamiento de oxaliplatino y fluoropirimidina en pacientes sin tratamiento sistémico previo para el CCR. En el análisis por subgrupo de este estudio se observó que la SG no difirió entre los grupos de tratamiento entre los pacientes con el tipo salvaje de KRAS (mediana de SG 17.9 meses [rango 10.3–29.2] en el grupo control vs 17.0 meses [9.4–30.1] en el grupo de cetuximab; HR 1.04, IC 95% 0.87–1.23, p=0.67). Tampoco se observó efecto en la SLP (8.6 meses [rango 5.0–12.5] en el grupo control vs 8.6 meses [5.1–13.8] en el grupo de cetuximab; HR 0.96, 0.82–1.12, p=0.60). En estos estudios aleatorizados no se ha observado que la adición de cetuximab a la quimioterapia tenga un efecto diferente en los pacientes que no son portadores de la mutación del gen KRAS. La falta de replicación de los efectos diferenciados por subgrupos de la adición de



cetuximab en otros estudios disminuye la confianza en que estos resultados se deban a un real efecto del cetuximab, sino más bien sean asociaciones espurias. Por ello, es de importancia que futuros ensayos clínicos se realicen para poner a prueba dichas hipótesis.

Otro criterio a tener en consideración en los análisis por subgrupo, es que la diferencia por subgrupo provenga de un pequeño número de hipótesis a priori en el cual la dirección fue exactamente pre especificada. En el caso del estudio CRYSTAL la inferencia del efecto diferenciado de la adición de cetuximab a FOLFIRI, se sabe que este análisis por la presencia de la mutación KRAS se realizó post hoc, es decir no fue pre especificada. Además, no podemos determinar cuántas comparaciones se hicieron en total, ni tampoco cuáles fueron las direcciones del efecto que los autores consideraron para cada una de ellas, debido a que no está disponible el protocolo de estudio en la revista que lo publicó. No obstante, el reporte actualizado de estudio CRYSTAL ha considerado comparaciones para cada desenlace y por dos tipos de mutaciones genéticas, aumentando así el número de comparaciones. Además, se debe tener en cuenta que ese trata de bases genéticas, con extensas posibilidades aún en investigación.



El auge de medicina molecular ha incrementado la tentación de la evaluación de múltiples hipótesis debido a que el número de posibles análisis por subgrupos que se pueden realizar para análisis molecular es enorme. El probable rol de las mutaciones genéticas en la respuesta del cáncer es un campo bastante prolífico y en una base de pacientes suficientemente grande se incluyen con frecuencia información de numerosos factores moleculares incluyendo mutaciones genéticas, las cuales están aún en proceso de exploración de su probable rol. Examinar un gran número de hipótesis de subgrupos creará algunos resultados falsos positivos debido a problemas relacionados con múltiples comparaciones (i.e., error Tipo I).



Aunque varios estudios han identificado marcadores farmacogenéticos para el subgrupo de pacientes con diferentes respuestas al tratamiento o toxicidad, solamente un pequeño número de estas diferencias han mostrado ser reales cuando se evaluaron en bases de datos adicionales. Debido al enorme número marcadores genéticos, los puntos de corte para determinar significancia estadística son más rigurosos cuando de evalúan diferencias por subgrupos. Por ejemplo, en farmacogenética, en que se examinan millones de variantes de genes, los investigadores y lectores deben prestar poca atención a inferencias de importantes hallazgos a menos que esas diferencias por subgrupo (comparación de pacientes portadores con los no portadores de 2 copias de un marcador farmacogenético específico) estén asociados con valores de p menores a 0.00000001 (23). En el análisis por subgrupo del reporte actualizado del estudio CRYSTAL señala una diferencia significativa en la mediana de SG en 3.5 meses a favor de la combinación de cetuximab y FOLFIRI con un valor $P=0.009$; bastante lejos del punto de corte de significancia recomendado en comparaciones múltiples derivadas de la enorme información que procede de los estudios genéticos.



Sobre calidad de vida. En el reporte publicado del estudio CRYSTAL, no se menciona en la sección de métodos o resultados que se haya evaluado la calidad de vida. Sin embargo, la ETS realizada por NICE, menciona que este estudio sí evaluó la calidad de vida y los describe brevemente dentro de su reporte. La calidad de vida se midió usando los cuestionarios QLQ-C30 y EuroQol (EQ-5D). No obstante, solo un pequeño grupo de pacientes (n=37) completaron los cuestionarios EQ-5D basales, por lo que no pueden considerarse representativos de la muestra estudiada, restando validez a sus resultados. Así, estos resultados no fueron incluidos en las evaluaciones de costo efectividad de la ETS de NICE. Por tanto, hasta la actualidad, se desconoce cuál es el efecto de ambos tratamientos en la calidad de los pacientes con CCRm.



Respecto a los eventos adversos, la incidencia general de eventos adversos grado 3 o 4 fue 79.3% en el grupo de cetuximab-FOLFIRI y 61.0% en el grupo FOLFIRI (P<0.001). La administración de cetuximab con FOLFIRI, comparado con FOLFIRI solo, estuvo asociado significativamente con más reacciones de la piel (19.7% vs. 0.2%, P<0.001) y rash tipo acné (16.2% vs. 0.0%, P<0.001). La combinación de cetuximab con FOLFIRI, también tuvo mayor incidencia de diarrea grado 3 o 4 comparado con FOLFIRI solo (15.7%, vs. 10.5% P=0.008) y de reacciones relacionadas con la infusión (2.5% vs. 0.0%, P<0.001), aunque estos efectos se manejaron con las modificaciones de tratamiento que se determinaron en el protocolo. Aunque se mencionó que ninguna de las reacciones tipo acné fueron de grado 4 de severidad, tampoco se describen cuántas de ellas fueron de grado 3, o menor grado, pero con potencial de incidir negativamente en la autopercepción del paciente y afectación de por extensión de la calidad de vida.



VI. CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no pueden ser curados, siendo candidatos a tratamiento paliativo con quimioterapia sistémica, como FOLFIRI, XELOX o FOLFOX, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Los efectos de la adición de cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm solo ha sido estudiado en un ECA de fase III multicéntrico y abierto (estudio CRYSTAL), que encontró una modesta diferencia de 0.9 meses ($p=0.048$) entre el tratamiento combinado de cetuximab + FOLFIRI y el tratamiento con FOLFIRI solo. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos respecto a la sobrevida global.
- Nuevos análisis post hoc, luego de un extendido periodo de seguimiento, encontraron una diferencia pequeña de 1.3 meses respecto a la mediana de SG entre los grupos de tratamiento, que llegó a alcanzar una significancia estadística marginal ($p=0.042$), lo que da cuenta de su inestabilidad para rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos.
- Asimismo, en este reporte post hoc, se presentan análisis exploratorios que encuentran que los pacientes con el tipo salvaje de KRAS, el tratamiento con cetuximab mas FOLFIRI sería más efectivo que el tratamiento con FOLFIRI solo, en prolongar la SLP y la SG e incrementar la respuesta del tumor.
- Sin embargo, estos potenciales beneficios que tendría la adición de cetuximab a FOLFIRI provienen de análisis post hoc, de naturaleza exploratoria cuya utilidad clara consiste en generar hipótesis a ser comprobadas en estudios ad hoc en el futuro. Las razones por las que estos resultados deben ser confirmados en futuros estudios incluyen las limitaciones relacionadas a la creación no aleatoria de subgrupos, lo que lleva a que cualquier diferencia encontrada se pueda deber a múltiples factores no controlados, especialmente cuando no se hacen los ajustes correspondientes del alfa por comparaciones múltiples. Futuros ensayos clínicos deben realizarse para confirmar estos hallazgos.
- No se han encontrado reportes sobre el impacto de adicionar cetuximab a la quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, del estudio CRYSTAL se evidencia que la incidencia general de eventos adversos grado 3 o 4 fue mayor en el grupo cetuximab-FOLFIRI que en el grupo FOLFIRI.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de cetuximab en combinación con FOLFIRI para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico KRAS WT..



VII. RECOMENDACIONES

Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye alternativas para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Entre estas alternativas, se incluyen regímenes de quimioterapia, como FOLFIRI, XELOX y FOLFOX.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon Fr Int Agency Res Cancer. 2013.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65:87.
3. Cutsem EV, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep 1;25(suppl 3): iii1-9.
4. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 1999;6(1):39-49.
5. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18:2938-2947, 2000
6. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22:23-30, 2004
7. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26:2006-2012, 2008.
8. Informe completo de precripción de cetuximab. Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125084s225lbl.pdf
9. National Institute for Care and Health Excellence NICE. Colorectal cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 01 November 2011. Last updated December 2014. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline 126". December 2011. Revised August 2016.
11. Scottish Medicine Contortion. cetuximab, 100mg/20mL and 500mg/100mL solution for infusion (Erbix®) SMC No. (1012/14)



12. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3: iii1-9
13. National Institute for Care and Health Excellence NICE "Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer". Technology appraisal guidance. Published: 26 August 2009 nice.org.uk/guidance/ta176.
14. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009.
15. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9.



16. Sun X, Briel M, Busse JW, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2012;344.
17. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96:1166-9.



18. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26:374-9.

19. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19:508-15



20. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. Kras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65

21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1535-46.



22. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, 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. *Lancet* 2011; 377: 2103-2114

23. Panagiotou OA, Ioannidis JP, Genome-Wide Significance Project. What should the genome-wide significance threshold be? empirical replication of borderline genetic associations. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):273-286.