

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DE CETUXIMAB MÁS IRINOTECÁN EN
COMPARACIÓN A IRINOTECÁN COMO MONOTERAPIA PARA EL
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN CÁNCER COLORRECTAL
METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO (WILD TYPE)**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Marzo, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - 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-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Patricia Pimentel Álvarez, Médica Oncóloga- Asesora clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
6. 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

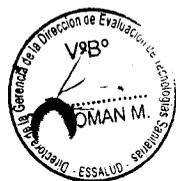


CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de cetuximab en combinación con irinotecán en comparación a irinotecán como mono terapia en pacientes que hayan progresado a primera línea de quimioterapia basada en oxaliplatino y con presencia de gen KRAS no mutado (Wild Type). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 024-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-201+. Lima, Perú. 2016

ABREVIATURAS

AHQR:	Agency for Healthcare Research & Quality
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado y controlado
EMA:	European Medicines Agency
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	The epidermal growth factor receptor
ESMO:	European Society for Medical Oncology
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FOLFIRI:	Ácido folínico, fluoruracilo, irinotecán
FOLFOX:	Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino
FOLFOXIRI:	Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino, irinotecán
GDT:	Guanosín difosfato
GPC:	Guía de Práctica Clínica
GTP:	Guanosín trifosfato
HR:	Hazard Ratio/ razón de riesgo instantáneo
IC:	Intervalo de confianza
KRAS:	Kirsten rat sarcoma viral oncogene (el mismo nombre que la proteína que encodifica)
MPAK:	Mitogen-activated protein kinase
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence
NCCN:	The National Comprehensive Cancer Network
NRAS:	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog oncogene (el mismo nombre que la proteína que encodifica)
PFS:	Sobrevida libre de progresión
RAS:	Familia de proteínas G donde se encuentra KRAS y NRAS
RR:	Tasa de respuesta



RS /RS-M:	Revisión sistemática con o sin meta-análisis
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC:	Scottish Medicines Consortium
WT:	Wild Type o salvaje (no mutado)
XELOX/CAPOX:	Capecitabina y oxaliplatino

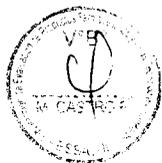


* Los términos "Ácido fólico" o "leucovorina" se emplean indistintamente por ser sinónimos.



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CETUXIMAB	11
III. METODOLOGÍA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. Guías Clínicas	14
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias	16
iii. Ensayos clínicos	18
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	25
VII. RECOMENDACIÓN	26
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27



I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, en cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente, representando el 9.4% de todas las incidencias de cáncer en hombres y el 10.1% en mujeres. Así, en el 2012, se diagnosticaron aproximadamente 1.4 millones de casos nuevos. En Estados Unidos el cáncer colorrectal es el cuarto tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia, siendo la segunda causa de muerte asociada a cáncer entre hombres y mujeres. Mientras que en Perú la incidencia de este tipo de cáncer para hombres estaba entre 9% a 16.1%, con una 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%.
- Aproximadamente el 25% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y del resto de pacientes, el 25% a 35% desarrollará metástasis en el transcurso de la enfermedad. Asimismo, Alrededor del 30% al 50% de los tumores colorrectales presentan el gen KRAS mutado. La presencia de mutación en el gen KRAS ha sido validada como un predictor negativo de la respuesta al tratamiento anti EGFR. Por lo que la presencia o no de mutación en este gen permite un mejor manejo de los pacientes con este tipo de cáncer.
- Cetuximab con nombre comercial Erbitux, es un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la proliferación de células bloqueando los EGFR. El EGFR es una glicoproteína que consiste de un receptor de dominio extracelular, una región transmembrana y un dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa. Cetuximab se une al dominio extracelular de EGFR, lo que previene que estos receptores puedan unirse a su ligando endógeno evitando así su dimerización y por lo tanto la cascada de señalización.
- En el presente informe se incluye la búsqueda realizada y sintetizada para el sustento del uso de cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado (WT) con progresión a primera línea de quimioterapia con fluoropirimidina y oxaliplatino. Así, se incluyeron cuatro guías de práctica clínica, una evaluación de tecnología sanitaria y un ensayo clínico de fase III que permitían cumplir con los criterios de inclusión del presente informe. Así, las recomendaciones de las GPC en relación al uso de cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en el contexto de progresión, son heterogéneas. Las GPC que recomiendan su uso en dicho contexto se basan en dos ensayos de fase III, los cuales no responden a la pregunta PICO de interés o presentan una serie de limitaciones importantes. De igual manera, la evaluación realizada por NICE no recomienda el uso de cetuximab luego de



progresión por no ser un tratamiento costo-efectivo. Por lo tanto, no se ha encontrado evidencia sólida que el añadir cetuximab a irinotecán como tratamiento luego de progresión a regímenes con fluoropirimidina y oxaliplatino suponga un beneficio adicional a regímenes con irinotecán solo.

- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de cetuximab en combinación con irinotecán para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico KRAS WT, en pacientes refractarios a quimioterapia pasada en fluoropirimidina y oxaliplatino.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del medicamento cetuximab en combinación con irinotecán respecto a su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y gen KRAS¹ no mutado (WT) con progresión a primera línea de quimioterapia basada oxaliplatino. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Miguel Ángel Ticona Castro y del Dr. Brady Ernesto Beltrán Garate, ambos a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así, la Red Asistencia Rebagliati siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de cetuximab fuera del petitorio según las siguientes preguntas PICO, respectivamente:

P	Pacientes mayores de 18 años, ECOG 1, diagnóstico cáncer de colón metastásico, KRAS salvaje, progresivo a primera línea de terapia con oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo.
I	Cetuximab 400mg/m ² 250mg/m ² semanal con irinotecán (350mg/m ²) cada 3 semanas
C	Irinotecán (350mg/m ²) cada 3 semanas
O	Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer colorrectal en segunda línea (luego de amplio régimen con oxaliplatino) ECOG 0-2
I	Cetuximab 400mg/m ² 250mg/m ² semanal con irinotecán (350mg/m ²) cada 3 semanas
C	Irinotecán (350mg/m ²) cada 3 semanas
O	Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Mejores scores en QOL

¹ Actualmente también se considera el estatus de mutación del gen NRAS. Por lo tanto, publicaciones más recientes se refieren a ausencia o presencia de estas mutaciones como RAS mutado o RAS wild type (en donde se incluye KRAS y NRAS).

Luego de reuniones técnicas con los médicos oncólogos Dra. Patricia Pimentel y Dr. Manuel Leiva, en conjunto con representantes del equipo evaluador del IETSI. Se ajustaron los términos de ambas preguntas PICO originales para así satisfacer la necesidad de los dos casos de los pacientes que inspiraron la solicitud de la presente evaluación, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además de facilitar la evaluación del fármaco solicitado, permitirá reducir el riesgo de sesgo de selección de los estudios y/o publicaciones que se incluirán en el presente dictamen. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se realizará la presente evaluación es la siguiente:

P	Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado (WT) con progresión a primera línea de quimioterapia basada en fluoropirimidina y oxaliplatino.
I	Cetuximab ampolla x 100mg (dosis de carga 400mg/m ² y 250mg/m ² semanal) con Irinotecán
C	Irinotecán
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, en cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente(1), representando el 9.4% de todas las incidencias de cáncer en hombres y el 10.1% en mujeres(2). Así, en el 2012, se diagnosticaron aproximadamente 1.4 millones de casos nuevos(1). En Estados Unidos el cáncer colorrectal es el cuarto tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia(3), siendo la segunda causa de muerte asociada a cáncer entre hombres y mujeres(4). Asimismo, la sociedad americana de cáncer (The American Cancer Society en inglés) estima que para el 2016 habrá 95,270 nuevos casos de cáncer de colon y 39,220 casos de cáncer de recto en Estados Unidos(4). Por último, en el 2012 se estimó que en Perú la incidencia de este tipo de cáncer para hombres estaba entre 9% a 16.1%, con una 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).

Aproximadamente el 25% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico(5) y del resto de pacientes, el 25% a 35% desarrollará metástasis en el transcurso de la enfermedad(6).

Alrededor del 80% al 90% presenta metástasis irresecable en el hígado(7) y se ha observado que esta suele ser la causa de muerte de la mayoría de pacientes que presenta este tipo de metástasis(8).

Por otro lado, alrededor del 30% al 50% de los tumores colorrectales presentan el gen KRAS mutado(9,10). La presencia de mutación en el gen KRAS ha sido validada como un predictor negativo de la respuesta al tratamiento anti EGFR(9), de igual forma La American Society of Clinical Oncology (ASCO), según la evidencia clínica y las revisiones sistemáticas encontradas en el 2009 opinó que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico deberían de ser evaluados para determinar si poseen tumores con mutaciones en KRAS (codón 12 y 13) (11). Por lo tanto, la presencia o no de mutación en este gen permite un mejor manejo de los pacientes con este tipo de cáncer. Sin embargo, a pesar de que se esperaría encontrar que los pacientes con ausencia de mutaciones en el gen KRAS (i.e., KRAS wild type) en contra parte sí respondan a terapias anti-EGFR, alrededor del 40% a 60% de estos pacientes tampoco responden a dichos tratamientos(10). Adicionalmente, en el 2015 ASCO también recomendó que no solo se evaluaran mutaciones en el gen KRAS sino también en NRAS(12). Por último, con respecto a la caracterización de EGFR, esta prueba no se realiza de forma rutinaria, a diferencia de la prueba para KRAS o RAS (i.e., KRAS/NRAS), debido que a pesar de que cetuximab es un agente anti-EGFR, no existe una buena correlación entre su positividad y la respuesta al tratamiento(13).



El gen "Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog" (KRAS por sus siglas en inglés). También conocido como V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog, KRAS2, RKAS2, entre otros, codifica a la proteína llamada de la misma manera (i.e KRAS) o p21. Esta proteína pertenece a la familia Ras de la súper familia de proteínas GTPasa pequeñas, las cuales son proteínas G monoméricas(14). A este tipo de proteínas se le denomina proteínas G, debido a que están asociadas a una guanosina trifosfatasa (GTPasa) y siendo capaces de hidrolizar una molécula GTP a guanina difosfato (GDP). Por lo tanto, KRAS juega un rol clave en la transducción de señales de los receptores de membranas (e.g., EGFR) vía "downstream" para la regulación de la división celular (9).



Como se mencionó previamente (a diferencia de los pacientes HER2 positivo los cuales responden a terapias anti-HER2) no todos los pacientes EGFR positivos responden a terapias anti-EGFR. Sin embargo, el status de mutación del gen KRAS si nos permite discriminar en que pacientes no funcionan las terapias anti-EGFR, aunque no nos asegure que en el resto sí funcione. Esto se debe a que cuando el gen KRAS sufre una mutación la vía de señalización downstream ya no está mediada por receptores de membrana como el EGFR, esta activación se vuelve independiente de una regulación upstream. Por ello, terapias dirigidas a receptores EGFR (que son proteínas de activación upstream) no suprimen el efecto de la cascada de señalización. Sin embargo, si el gen KRAS no está mutado (i.e., KRAS WT) la

activación de la señalización vía Ras/MAPK (donde se encuentra la proteína KRAS) si es mediada por receptores de membrana como EGFR.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CETUXIMAB

Cetuximab con nombre comercial Erbitux, es un anticuerpo monoclonal recombinante que inhibe la proliferación de células bloqueando los EGFR(15). El EGFR es uno de los cuatro receptores pertenecientes a la familia de proteínas c-erbB de receptores de tirosina quinasa (i.e., c-erb-1, c-erb-2, c-erb-3, c-erb-4). Al EGFR también se le conoce como HER1 o c-erb-1. Asimismo, al c-erbB-2 también se le conoce como HER2 o Neu; al c-erbB-3 y al c-erbB-4 también se les denomina HER3 y HER4, respectivamente(16). El EGFR es una glicoproteína que consiste de en un receptor de dominio extracelular, una región transmembrana y una dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa(17). Cetuximab se une al dominio extracelular de EGFR, lo que previene que estos receptores puedan unirse a su ligando endógeno evitando así su dimerización y por lo tanto la cascada de señalización(15), una vez que se inhibe la señalización hay un arresto del ciclo celular, lo que finalmente lleva a la muerte de las células por apoptosis(10).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de cetuximab para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes sin mutación en el gen KRAS (KRAS WT) en las bases de datos de MEDLINE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Asimismo, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Por último también se buscaron GPC y publicaciones en grupos dedicados a la educación, investigación y mejora en la práctica clínica oncológica, tales como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO) y European Society of Medical Oncology (ESMO).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información en las bases de datos y las diversas fuentes de información consideradas, se utilizaron los siguientes términos generales: cetuximab, cetuximab como término mesh, Erbitux, rectal cancer, colon cancer, colorrectal cancer, colorrectal neoplasms, colorrectal neoplasms como término mesh.



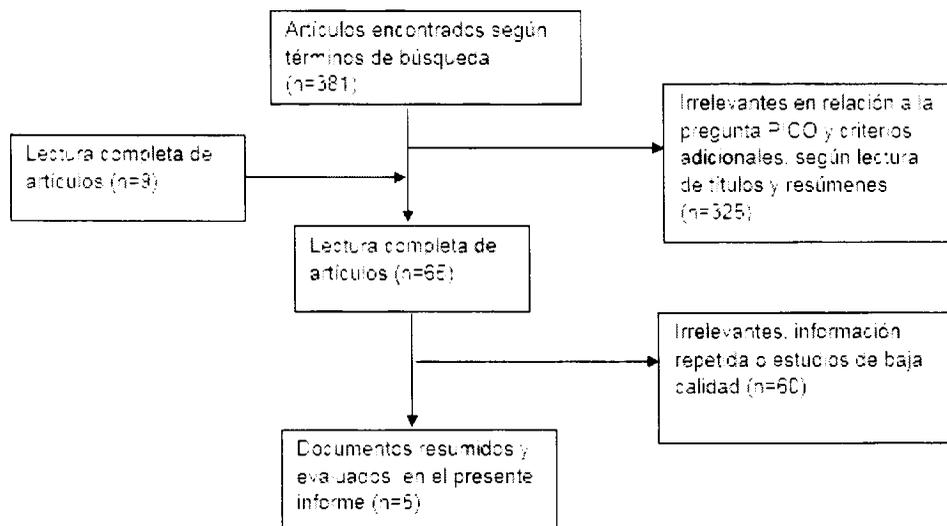
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Adicionalmente, se hizo una revisión de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas y/o los meta-análisis encontrados para así corroborar que el presente trabajo incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso en que dichas revisiones o meta-análisis fueran de baja calidad o no solo incluyeran estudios de tipo ensayos clínicos, se optó por resumir y evaluar solo los ensayos clínicos de forma separada en la sección de ensayos clínicos y no incluir la revisión y/o meta-análisis completa. Con respecto a las GPC, solo se seleccionaron aquellas que mostraran el nivel de evidencia utilizado para cada recomendación.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de cetuximab como tratamiento para cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado (WT), en pacientes con progresión a primera línea de quimioterapia basada en fluoropirimidina y oxaliplatino. Se presenta la evidencia disponible en Guías de Práctica Clínica, Evaluación de tecnologías sanitarias, Meta-análisis/Network Meta-análisis y Ensayos clínicos.

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones sobre terapia biológica en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hubiera progresado a quimioterapia, de las guías de National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer o NCCN por sus siglas en inglés), European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea para la Oncología Médica o ESMO por sus siglas en inglés) y The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado de Inglaterra o NICE por sus siglas en inglés) y The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red Intercolegial Escocesa de Guías o SIGN por sus siglas en inglés).

Evaluación de tecnología: Se incluye la evaluación de tecnología realizada por NICE en el 2012 y revisada en el 2014, en relación al uso de cetuximab, bevacizumab y

panitumumab para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico luego de la primera línea de quimioterapia.

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis: No se incluye ninguna revisión sistemática. Sin embargo, se revisó los artículos incluidos en las revisiones encontradas para verificar que no hubiera otros ensayos clínicos que permitieran responder a la pregunta PICO. Todas las revisiones, en relación ensayos clínicos de fase II en pacientes que han progresado a primera línea de tratamiento, incluyen los dos ensayos incluido en el presente dictamen (el ensayo NCIC-017/CO-17, que se discute en la evaluación de tecnología realizada por el NICE en la parte de evaluación de tecnologías de la sección de resultados y el ensayo EPIC el cual se detalla en la parte de ensayos clínicos de la sección de resultados).

Ensayos Clínicos: El único ensayo clínico que se incluye en el presente dictamen es ensayo aleatorizado y controlado de fase III (i.e., CA225006; NCT00063141 EPIC) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab más irinotecán como tratamiento de segunda línea en pacientes progresivos a terapias con fluoropirimidina y oxaliplatino. Adicionalmente, se revisaron todos los ensayos registrados en *clinicaltrial.gov* con relación a cetuximab para el tratamiento de cáncer colorrectal. En esta revisión se identificó un ensayo clínico (i.e., NCT01550055) fase II/III que se realizó en pacientes KRAS WT que hubieran progresado o discontinuado regímenes con oxaliplatino y fluoropirimidina, en el cual se comparó cetuximab más irinotecán vs irinotecán y cetuximab de forma consecutiva a progresión de irinotecán. Este ensayo se concluyó en Diciembre 2015; sin embargo, no se incluye en el presente dictamen porque aún no se han publicado los resultados.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías Clínicas

La guía de diagnóstico y manejo de cáncer colorrectal realizada por NICE (2014)(18) [revisada en febrero del 2016, en donde se menciona que se hará una actualización debido a nueva evidencia generada. Con respecto a esa nueva evidencia, en relación al tratamiento para pacientes con metástasis, solo se menciona que habrá cambios con las recomendaciones de capecitabina y tegafur con uracilo]. En relación al uso de terapia biológica, sus recomendaciones se basan en tres ETS realizadas por NICE(13,19,20), de las cuales la ETS para el uso de cetuximab luego de progresión a primera línea es descrita con mayor detalle en la sección de ETS del presente dictamen. Con respecto al uso de terapia biología luego de primera línea de tratamiento NICE evaluó el uso de panitumumab, bevacizumab y cetuximab como monoterapia para todos los fármacos y en combinación con quimioterapia para bevacizumab y cetuximab. Solo se incluye la recomendación con respecto al fármaco evaluado en el presente dictamen (i.e., cetuximab) tanto en combinación como en

quimioterapia como en monodroga. Así, en esta evaluación se decide no recomendar el uso de cetuximab en monoterapia ni en combinación con quimioterapia para pacientes que hayan progresado luego del primer curso de la primera línea de tratamiento con quimioterapia debido a que ésta terapia no brindaba el beneficio suficiente como para justificar su costo y tampoco calificaba para ser considerada de forma especial. Asimismo, tampoco recomendó el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidina debido a la falta de evidencia, ni panitumumab como monoterapia, ya que la igual que con cetuximab, no se encontró que ésta terapia brindara el beneficio suficiente como para justificar su costo y tampoco calificaba para ser considerada de forma especial

La guía de práctica clínica para el cáncer de colon² de NCCN (2016)(21), en relación a la terapia para enfermedad metastásica luego de progresión a regímenes a base de 5-fluorouracilo/leucovorina o capecitabina, la NCCN hace distintas recomendaciones según la terapia inicial utilizada. Para pacientes que han progresado a regímenes a base de FOLFOX o CAPOX, se recomienda el uso de bevacizumab, ramucirumab o ziv-aflibercept y para pacientes KRAS/NRAS WT, FOLFIRI o irinotecán con cetuximab o panitumumab. Por otro lado, para pacientes que ha progresado a regímenes a base de FOLFIRI o FOLFOX o CAPOX como monoterapia o bevacizumab, se recomienda el uso de cetuximab o panitumumab como monodroga o en combinación con irinotecán. Para pacientes que han recibido 5-fluorouracilo/leucovorina o capecitabina sin oxaliplatino o irinotecán se recomienda FOLFOL, CAPOX, FOLFIRI, irinotecán, IROX. Estas alternativas se pueden combinar con agentes biológicos como bevacizumab, ramucirumab o ziv-aflibercept; siendo bevacizumab el fármaco de preferencia. Por último, en pacientes que han progresado a FOLFOXIRI y que son RAS WT, se recomienda cetuximab o panitumumab como monodroga en combinación con irinotecán. Se recomienda cetuximab y panitumumab como opciones luego de progresión a terapias de primera línea en pacientes RAS WT que no hayan progresado a otros inhibidores de EGFR. Ambos fármacos están recomendados como monodroga o en combinación con irinotecán o FOLFIRI. Las recomendaciones en relación al uso de cetuximab en combinación con irinotecán en pacientes refractarios tiene una categoría 2A, es decir que existe un consenso unirme de que la intervención es apropiada, pero esta se basa en un nivel de evidencia bajo. Específicamente, esta evidencia incluye a dos ensayos aleatorizados y controlados: un ensayo de fase II en el que se compara el uso de cetuximab como monoterapia y en combinación con irinotecán realizado en pacientes refractarios a irinotecán(22) y otro ensayo de fase III (i.e., ensayo EPIC) realizado en pacientes refractarios a oxaliplatino y fluoropirimidina en el cual se compara cetuximab en combinación con irinotecán e irinotecán como monoterapia(23). Este último ensayo (i.e., ensayo EPIC), es el que mejor responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por lo

² Para enfermedad metastásica las recomendaciones para cáncer de colon son las mismas que para cáncer rectal (i.e., cáncer colorrectal). Se seleccionó la guía de cáncer de colon por estar más actualizada que la de cáncer rectal

tanto, se resume y analiza con mayor detalle en la parte de ensayos clínicos de la presente sección de resultados.

La guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de cáncer colorrectal realizada por SIGN (2011)(24) [Revisada en el 2015], A pesar de que en esta guía cetuximab es recomendando para su uso en combinación con quimioterapia para primera línea de tratamiento, en la actualidad la SMC no recomienda el uso de cetuximab o panitumumab en pacientes con enfermedad metastásica refractarios a quimioterapia. Su uso, como se recomienda en la guía, está restringido a tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia a base de irinotecán u oxaliplatino en pacientes RAS positivos que no hayan recibido quimioterapia en enfermedad metastásica.

La guía de práctica clínica para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de cáncer colorrectal metastásico realizada por ESMO (2014)(5) En relación al uso de terapia biológica con agentes anti-EGFR se menciona que determinar el estatus de mutación del RAS es un prerequisite. Según la EMA anticuerpos anti-EGFR no deberían utilizarse si es que no se ha determinado el estatus de esta mutación(25). Esta GPC menciona que ambos agentes anti-EGFR (i.e., panitumumab y cetuximab) en comparación a la mejor terapia de soporte han demostrados mejorar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, respectivamente (IB). Por otro lado, como tratamientos de segunda línea se menciona que ambos agentes anti EGFR (i.e., cetuximab y panitumumab) como monoterapias tiene una actividad clínica similar entre sí (IB). Específicamente, con respecto a cetuximab, se menciona, que pacientes refractarios a quimioterapia, este agente en combinación con irinotecán ha aprobado ser más activo que cetuximab como monoterapia (IIA). Sin embargo, cetuximab o panitumumab en combinación con irinotecán como tratamiento de segunda línea no han demostrado un beneficio en la sobrevida global solo en la PFS y en la RR (IB).

Las recomendaciones IB se basan en “un nivel de evidencia de por lo menos un ECA grande con un calidad metodológica buena, es decir con un riesgo de sesgo bajo o un meta-análisis de ECAs sin heterogeneidad y bien realizado; y es generalmente recomendando, ya que su evidencia para eficacia es moderada o fuerte aunque con un limitado beneficio clínico”. Mientras que las recomendaciones IIA se basan en “un nivel de evidencia de un ECA pequeño o un ECA grande pero con sospecha de sesgo, es decir que tiene un calidad metodológica baja o en un meta-análisis que incluyen dichos ensayos o ensayos heterogéneos; y es fuertemente recomendando ya que su evidencia para eficacia es fuerte con una beneficio clínico sustancial”.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Evaluación de tecnología sanitaria realizada por NICE 2012(13), [En la actualización de esta evaluación se menciona que cetuximab y panitumumab están dirigidos a RAS WT ya no solamente a KRAS WT] sobre el uso de cetuximab,

bevacizumab y panitumumab para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico luego de primera línea de tratamiento. En el presente informe solo se resumirá y evaluará la evidencia presentada para el uso de cetuximab (ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia).

Dicha evaluación incluyó un solo ensayo clínico aleatorizado y controlado (i.e., NCIC-017/CO-17)(26) cuyo objetivo fue comparar cetuximab en combinación con la mejor terapia de soporte en comparación a la mejor terapia de soporte sola, en pacientes que hubieran progresado a quimioterapia con fluoropirimidina, irinotecán y oxaliplatino o que no pudieran recibir estos fármacos. A pesar de que esta evaluación se realizó en el 2012, luego de que se publicara en ensayo EPIC, el cual se ajusta más de forma precisa a nuestra intervención y comparación de la presente pregunta PICO (este se detalla en el sección de ensayos clínicos del presente informe). Sin embargo, esta revisión no lo incluye dentro de su evaluación. La exclusión de este ensayo se debe a que la evaluación realizada por NICE limitó su población de interés a pacientes que expresaran EGFR y fuesen KRAS WT; si bien el ensayo EPIC si considera la expresión de EGFR no caracteriza a los pacientes según el estatus de KRAS (i.e., WT o mutado). Por lo tanto, no había forma de saber qué proporción de la población incluida en el ensayo EPIC se ajustaría a la población definida por NICE.

Adicionalmente al ensayo NCIC-017/CO-17, NICE también incluye un estudio observacional retrospectivo en el cual se compara cetuximab más la mejor terapia de soporte vs cetuximab más irinotecán (la intervención de interés considerada en el presente informe) al análisis realizado en este estudio se le denomina el análisis De Roock, publicado por De Roock et al 2008, en el cual se combinan cuatro estudios que evalúan cetuximab (i.e., EVEREST, BOND, SALVAGE, BABEL). Del total de la población, tres cuartos de ésta había recibido cetuximab más irinotecán.

En el ensayo NCIC-017/CO-17 (n= 572), un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta y estratificado por centro y ECOG; cuyo objetivo fue evaluar la sobrevida global en pacientes progresivos a quimioterapia que recibieron cetuximab más la mejor terapia de soporte en comparación a la mejor terapia de soporte sola. La mediana de sobrevida fue de 6.1 meses y de 4.6 para terapia de soporte sola (HR: 0.77, IC95%: 0.64 a 0.92; p=0.005). A pesar que en este ensayo no se definió a priori el estatus de mutación de KRAS, si se examinó la mutación de forma retrospectiva en el 68.9% del total de los paciente incluidos (n=394). En el análisis realizado solo en la población KRAS WT se obtuvo una mediana sobrevida global de 9.5 meses para el grupo de cetuximab y de 4.8 meses para el de mejor terapia de soporte (HR: 0.55; IC95%: 0.41 a 0.74; p<0.001). Es de notar que dado que el estatus de mutación se obtuvo luego de iniciado el ensayo y no en el total de los pacientes. Por lo tanto, la aleatorización no toma en cuenta el estatus de mutación y los resultados de estos análisis pierden la validez de un análisis en población por intención a tratar, considerándose como un análisis por subgrupo. Adicionalmente, se realizó una análisis ajustado por aleatorización y por factores confusores de pronóstico



(HR: 0.62; IC95% 0.44 a 0.87; p=0.006). A pesar de existen dudas con respecto a los resultados del análisis dentro del subgrupo de KRAS WT debido al posible riesgo de sesgo selección de los pacientes cuyo estatus de KRAS fue caracterizado (solo el 68.9%); NICE concluye que se observa una mejoría de la sobrevida global en el grupo de cetuximab en comparación al mejor tratamiento de soporte. Sin embargo, la población de interés, tanto como la intervención y comparación evaluadas en este ensayo no permiten responde a la pregunta PICO de interés del presente informe

Con relación al análisis De Roock mencionado previamente, el cual incluye información de dos ensayos no aleatorizados/ (i.e., BABEL y SALVAGE), un ensayo aleatorizado según dosis de cetuximab (i.e., EVEREST) y un ensayo aleatorizado que compara cetuximab mas irinotecán vs cetuximab solo de fase II (i.e., BOND) incluyendo información de un total de 113 pacientes, de los cuales 67 tenían KRAS WT, refractarios a irinotecán. Este análisis además de no ser relevante para responder a la pregunta PICO de interés del presente informe también fue excluido del análisis de la revisión realizada por NICE por presentar una serie de limitaciones en la población de elección y en el diseño de los ensayos incluidos.

Esta evaluación realizada por NICE concluye que cetuximab como monoterapia o en combinación con quimioterapia no es recomendado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a primera línea de quimioterapia. Debido a que no representa un uso costo-efectivo del presupuesto de su sistema de salud. Sin embargo, es de notar que además que la evaluación realizada en el presente informe solo incluye una evaluación en seguridad y eficacia y no en costos, la evidencia evaluada por NICE no incluye estudios que permitan responder la pregunta PICO de interés. Por lo tanto, a pesar de la valoración crítica y conclusión de esta evaluación de tecnología realizada por NICE, existe incertidumbre respecto a si cetuximab en combinación con irinotecán supone un beneficio adicional a la terapia de irinotecán sola en pacientes refractarios a quimioterapia a base de fluoropirimidina y oxaliplatino.

iii. Ensayos clínicos

Sobrero et al, 2008 Ensayo clínico (i.e., EPIC) de fase III abierto, aleatorizado y estratificado según lugar donde se realizó y el estado de desempeño según ECOG. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab más irinotecán en comparación con irinotecán solo, como tratamiento de segunda línea en pacientes progresivos a terapias con fluoropirimidina y oxaliplatino. Se incluyeron a pacientes que tuvieran cáncer colorrectal metastásico documentado histológicamente con medidas bidimensionales de uno o más tumores con un diámetro mayor o igual a 20mm y otro diámetro mayor o igual a 10mm. Adicionalmente, los pacientes tenían que tener exámenes inmunohistoquímicos donde se evidenciara la expresión de EGFR y haber discontinuado por toxicidad o progresado a tratamientos de primera línea con fluoropirimidina y oxaliplatino en los últimos seis meses de la última dosis de dichos tratamientos de primera línea. Por último, se excluyeron pacientes que

hubiesen recibido tratamientos con irinotecán anti EGFR. Se permitió el uso previo de bevacizumab.

Se aleatorizó a un total de 1298 pacientes en una razón de 1:1. Se obtuvo 648 pacientes para el brazo intervenido de cetuximab más irinotecán y 650 para el brazo de comparación con irinotecán como mono terapia. El grupo intervenido recibió una dosis inicial de 400mg/m² de cetuximab por dos horas y después una hora de 250mg/m² de irinotecán una vez a la semana. Luego de la dosis inicial ambos grupos recibieron 90 minutos de 350mg/m² de irinotecán cada tres semanas. Los pacientes de 70 años o mayores, con ECOG 2 o con irradiación pélvica/abdominal recibieron una dosis menor de irinotecán (300 mg/m²). La mediana de duración de tratamiento fue mayor en el grupo intervenido, lo que se tradujo a una dosis acumulada de irinotecán más alta en el grupo intervenido.

En relación al número de pacientes que discontinuó tratamiento, se observa una frecuencia similar para ambos grupos. Sin embargo, existe una frecuencia de discontinuidad por toxicidad a la droga ligeramente mayor en el grupo de cetuximab más irinotecán en comparación al grupo de irinotecán solo (42 vs 31, respectivamente). Además, es de notar que existe un porcentaje de alrededor del 5% de pacientes para cada grupo de tratamiento que discontinuó por una razón que no es explicitada en el artículo; siendo más frecuente este tipo de discontinuación en el grupo de irinotecán solo en comparación al grupo de cetuximab más irinotecán (37 vs 28, respectivamente). Esta diferencia, y el hecho de que existan pacientes que abandonaron tratamiento sin razón explicitada, genera duda sobre si existió sesgo de selección en dichos pacientes excluidos. El desenlace principal fue la sobrevida global. Los desenlaces secundarios fueron la sobrevida de enfermedad libre de progresión (PFS) y las tasas de respuesta tumoral. Ninguno de estos dos desenlaces secundarios fue evaluado por un comité revisor independiente, sino por el investigador del estudio. Es importante tener esto en cuenta, debido a que al tratarse de un ensayo de tipo abierto, es decir donde el investigador no está cegado al tratamiento que recibe el paciente, existe un mayor riesgo de sesgo al medir dichos desenlaces. También se consideró la calidad de vida. Todos estos desenlaces (el principal, los secundarios y la calidad de vida) se analizaron por intención a tratar. Adicionalmente, también se evaluó la seguridad según intervención recibida.

Con respecto al desenlace principal de sobrevida global, si bien se calculó un total de 850 eventos para encontrar una diferencia estadísticamente significativa a una potencia de 90 y una diferencia de 20% en el riesgo instantáneo, se realizaron dos análisis interinos por el comité de monitoreo de seguridad de la información (no se mostraron estos resultados al auspiciador, hasta que la base de datos fue cerrada) al alcanzar 400 y 800 pacientes aleatorizados, respectivamente. Al momento de realizar el análisis interino para el cálculo de sobrevida (no hace referencia a cuál de los dos análisis interino pero parecería ser que al segundo que fue para revisar comparación de sobrevida) había 203 pacientes vivos en el grupo de cetuximab e irinotecán y 221



pacientes en el grupo de irinotecán solo. La mediana de supervivencia de 10.7 meses (IC95% 9.6-11.3) para el grupo intervenido (i.e., cetuximab más irinotecán) y de 10.0 meses (IC95% 9.1-11.3) para el grupo de irinotecán solo. Esta diferencia en la supervivencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0.975, IC95% 0.854-1.114, log-rank $p=0.71$, ajustado para análisis interino). En relación a la PFS, se observó una mediana de PFS de 4.0 (IC95% 3.2-4.1) meses para el grupo intervenido y de 2.6 (IC95% 2.1-2.7) meses para el grupo con irinotecán solo, con una reducción en el riesgo de progresar de 31% para el grupo intervenido (HR: 0.692, IC95%: 0.617-0.776, log-rank $p < 0.0001$). Con respecto a la tasa de respuesta global, la respuesta objetiva (considerada como la mejor respuesta completa o parcial) se dio en 16.4% de los pacientes en el grupo intervenido y en solo 4.2% de los pacientes en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas para 10 de las 15 escalas evaluadas para calidad de vida, beneficiando al grupo intervenido, las cuales incluyen fatiga, náusea/vómitos, insomnio, dolor, diarrea, salud global, función física, función de rol, función emocional y funcionamiento cognitivo. Sin embargo, como se mencionó previamente, este ensayo fue de etiqueta abierta, es decir que tanto los investigadores como los pacientes sabían a qué grupo de intervención pertenecían, lo que pudo haber sesgado el reporte de los resultados en relación a la calidad de vida. Por último, con respecto a la seguridad, neutropenia y diarrea fueron los eventos adversos más comunes con grado de severidad 3 y 4, los cuales ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de cetuximab más irinotecán. No se reporta el valor p , solo se menciona que rash y diarrea fueron los únicos eventos significativos para cetuximab en combinación con irinotecán en comparación a irinotecán solo.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación recoge la evidencia publicada hasta el momento de la revisión (Marzo 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de cetuximab en combinación con irinotecán como tratamiento para cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado (WT), en pacientes con progresión a quimioterapia basada en fluoropirimidina y oxaliplatino. Esta evidencia proviene de cuatro guías de práctica clínica para el manejo de cáncer colorrectal metastásico: NICE revisada hasta el año 2016, SIGN revisada hasta el año 2015, NCCN actualizada al año 2016 y ESMO realizada en el año 2014. Asimismo, se incluye una evaluación de tecnología sanitaria realizada por NICE en el 2012 y revisada en el 2014 y un ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado (i.e., ensayo EPIC) en el cual se compara la intervención, el comparador y la población de interés.

Es de tomar en cuenta que el comparador de la presente pregunta PICO (i.e., irinotecán) es un fármaco probado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, el cual actualmente se encuentra disponible en el petitorio de ESSALUD para su uso en pacientes con dicha condición. Por lo tanto, a la fecha la Institución ya ofrece a la población asegurada un tratamiento de quimioterapia como tratamiento alternativo a los tratamientos de quimioterapia previamente recibidos e inclusive recomendados como tratamiento de quimioterapia de segunda línea, en pacientes que han recibido previamente oxaliplatino. Según la guía realizada por SIGN, esta recomendación tiene la gradación más alta, es decir que se basa en el mejor nivel de evidencia (24). El dicho contexto, es necesario demostrar que adicionar cetuximab a irinotecán como tratamiento de segunda línea supone un beneficio clínico mayor al ya obtenido con otros regímenes de quimioterapia como los que incluyen irinotecán solo.

Así, las cuatro GPC (i.e., NICE, NCCN, SIGN y ESMO) concuerdan que el uso de cetuximab deber estar restringido para pacientes RAS WT. Con respecto al uso de cetuximab como monodroga o en combinación con quimioterapia como tratamiento luego de progresión a quimioterapia, solo las GPCs del NCCN y ESMO lo recomienda. De la evidencia utilizada para esta recomendación, existen solo dos ensayos de fase III; uno realizado en pacientes refractarios a irinotecán en el cual se compara cetuximab en combinación con el mejor tratamiento de soporte versus el mejor tratamiento de soporte (ensayo NCIC-017/CO-17) y el ensayo EPIC el cual se incluye a detalle en la sección de resultados del presente dictamen. Por otro lado, contraria a las recomendaciones del NCCN y de ESMO, la guía realizada por SIGN menciona que la SMC actualmente no recomienda el uso de cetuximab en pacientes con enfermedad metastásica refractarios a quimioterapia. De igual manera, la guía realizada por NICE, la cual basa su recomendación para terapias biológicas luego de progresión a quimioterapia en la evaluación de tecnología sanitaria incluía en el

presente informe, tampoco recomienda el uso de cetuximab en monodroga ni en combinación con quimioterapia para pacientes que hayan progresado a quimioterapia. El ensayo NCIC-017/CO-17 no se incluye en el presente informe por no ajustarse a las necesidades de la pregunta PICO, pero debido a que sí está incluido en la evaluación de tecnología sanitaria realizada por NICE (la cual es presentada en la sección de resultados del presente dictamen) y dado que también es utilizado como parte de la evidencia de las GPC que sí recomienda el uso de cetuximab luego de progresión a quimioterapia, a continuación se discute los resultados y limitaciones de dicho ensayo. Este ensayo, además de encontrar diferencias en la PFS y la calidad de vida al igual que en el ensayo EPIC, también encuentra diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global, en la cual se observa un incremento de la mediana de sobrevida menor a dos meses (6.1 meses para cetuximab más la mejor terapia de soporte vs 4.6 meses para la mejor terapia de soporte sola, no se presenta los intervalos de confianza) Sin embargo, en este ensayo el grupo control es la mejor terapia de soporte, la cual es definida en dicho estudio de forma general como: "las medidas diseñadas para brindar paliación de los síntomas y mejorar la calidad de vida lo máximo posible". En general la mejor terapia de soporte se caracteriza por no tener una droga antineoplásica per se, lo que no nos aporta mayor información en relación a si este agente supone un beneficio adicional al tratamiento estándar de quimioterapia en pacientes en los cuales se han utilizado regímenes de quimioterapia solo a base de fluoropirimidina u oxaliplatino (pregunta PICO de interés del presente informe).

Asimismo, este ensayo fue realizado en pacientes que no solo habían progresado a regímenes con fluoropirimidina y oxaliplatino sino también a irinotecán, lo cual tampoco se ajusta a la población de estudio de la presente pregunta PICO. Adicionalmente, este ensayo fue de etiqueta abierta, es decir que los pacientes que solo recibieron la mejor terapia de soporte tenían conocimiento de que no estaban recibiendo ningún tratamiento, mientras el grupo de cetuximab sabía que sí estaba recibiendo un fármaco antineoplásico, este conocimiento aumenta el riesgo de sesgo por efecto placebo no controlado. Por último, el estatus de mutación de los pacientes incluidos en este ensayo se caracterizó luego de iniciado el estudio y solo en el 68.9% de dichos pacientes. El hecho de que no se haya caracterizado el estatus de KRAS de la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio, genera dudas sobre si hubo sesgo en la selección de dichos pacientes caracterizados. Adicionalmente, es de notar que al realizar un análisis de subgrupo se pierde la aleatorización, la cual fue realizada para el total de la población y no para una subpoblación, haciendo que los resultados de estos análisis por subgrupo sean solo exploratorios.

Por otro lado, el ensayo EPIC (el cual se incluye en el presente informe en la sección de resultados dado que su población, intervención y comprador encajan con la pregunta PICO evaluada) no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de cetuximab en combinación con irinotecán y el grupo de irinotecán como monoterapia, en relación al desenlace principal de sobrevida global. Adicionalmente, este ensayo tiene la gran limitación que al momento de ser diseñado



el estatus de RAS (antes solo considerado KRAS) aun no era considerado un predictor negativo para la respuesta de cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Los autores del ensayo EPIC mencionan que sería interesante realizar un análisis de subgrupo en los pacientes KRAS WT, ya que es posible que la inclusión de pacientes KRAS mutado hayan diluido la diferencia entre ambos grupos. Sin embargo, a la fecha no se ha caracterizado a la población KRAS WT o al menos no se han reportado los resultados del análisis de subgrupo de dicha población. Es de notar que aun así se hubieran reportado los resultados obtenidos del subgrupo de la población KRAS WT, al provenir de un análisis exploratorio, solo permitirían respaldar la hipótesis de que quizá en población KRAS WT los resultados obtenidos serían distintos. Y por lo tanto, sería necesario realizar un ensayo similar en el que solo se incluya pacientes KRAS WT. Por otro lado, a pesar de que este ensayo reporta los resultados globales (i.e., tanto KRAS WT como mutado), es curioso que sí se haya encontrado diferencias en la sobrevida libre de progresión y en la tasa de respuesta, pero que esta diferencia no se haya traducido en la sobrevida global. Por último, si bien el tratamiento con cetuximab está indicado solo para pacientes KRAS WT, esta indicación se basa en que el estatus de KRAS es un predictor negativo bastante específico pero poco sensible(10,12). Con esto se entiende, que si bien el estatus de KRAS mutado sirve para discriminar a que pacientes no se les debería indicar cetuximab, el estatus de KRAS WT no garantiza que los pacientes respondan al tratamiento ya que existen otros factores que intervienen.

Adicionalmente, el ensayo EPIC presenta otras dos grandes limitaciones, más allá de la falta de caracterización del status de mutación en KRAS, los dos desenlaces secundarios en los cuales sí se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de cetuximab más irinotecán en relación a irinotecán solo (i.e., la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta) fueron evaluados solo por el investigador del estudio y no se consideró una revisión por parte de un comité independiente: Esta limitación de por sí ya implica un potencial riesgo de sesgo y más aún al tratarse de un ensayo de etiqueta abierta, donde el investigador que hizo la evaluación de los dos desenlaces en los cuales se encuentra diferencias significativas sabía a qué grupo de intervención pertenecía cada paciente, y quien además recibe financiamiento por parte del fabricante (i.e., Merck Alemania) de la molécula en estudio (i.e., cetuximab con nombre comercial Erbitux); lo que implica un mayor alto riesgo de sesgo. Por último, este ensayo al ser de etiqueta abierta no permite controlar el efecto placebo que puede ocurrir cuando el paciente sabe que tratamiento está recibiendo, sobre todo al tener la percepción de que uno pueda ser mejor que el otro. Lo mismo ocurre en relación a los resultados obtenidos en calidad de vida, en los cuales se encuentra diferencias estadísticamente significativas en 10 de las 15 escalas evaluadas favoreciendo al grupo de cetuximab. La puntuación de dichas escalas de calidad de vida puede verse afectada por aspectos distintos a los relacionados a la droga de estudio; como por ejemplo, concepciones previas sobre los beneficios o eventos adversos de la droga estudiada, los cuales pueden existir tanto en el investigador como en el paciente. Este conocimiento preconcebido puede ocasionar que los



desenlaces subjetivos auto-reportados por los pacientes se vean afectados o que el investigador realice preguntas de manera que condicionen la respuesta del paciente. Por lo tanto, también existe un alto riesgo de introducir sesgo que lleve a resultados inválidos. Finalmente, todos los posibles riesgos de sesgo previamente mencionados, podrían disminuirse en ensayos con diseño doble ciego, donde ni el paciente ni los investigadores conocen el tratamiento recibido. Sin embargo, este ensayo, como se menciona previamente, tiene un diseño de etiqueta abierta.

Las recomendaciones de las GPC incluidas en la presente evaluación son heterogéneas con respecto al uso de cetuximab como tratamiento luego de progresión a regímenes de quimioterapia. Adicionalmente, las GPC que sí recomiendan el uso de cetuximab se basan en los dos ensayos de fase III, discutidos previamente, de los cuales uno es en comparación al mejor tratamiento de soporte (el ensayo NCIC-017/CO-17, el cual no aplica para la pregunta PICO de interés) y otro es el ensayo EPIC, el cual, además de no considerar la estatus de KRAS, presenta resultados que tienen un alto riesgo de sesgo. Por último, la evaluación realizada por NICE no recomienda el uso de cetuximab luego de progresión por no ser un tratamiento costo-efectivo. Por lo tanto, a la fecha se considera que no existe evidencia sólida que permita concluir que añadir cetuximab a irinotecán suponga un beneficio adicional al ya obtenido con irinotecán solo en pacientes que han progresado a regímenes de quimioterapia previos que no incluyen irinotecán (i.e., fluoropirimidina y oxaliplatino).



VI. CONCLUSIONES

- En la actualidad el fármaco irinotecán se encuentra incluido en el petitorio farmacológico de ESSALUD para su uso en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, lo que incluye su uso como alternativa en pacientes que no hayan recibido previamente regímenes con este fármaco. Así, ESSALUD cuenta con una alternativa para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hayan utilizado previamente regímenes con fluoropirimidina y oxaliplatino. Es por ello que se requiere que la adición de cetuximab a irinotecán suponga un beneficio adicional para dichos pacientes. Sin embargo, hasta la fecha (i.e., Marzo 2016) no se ha encontrado evidencia sólida con relación a la hipótesis que añadir cetuximab a irinotecán, en el contexto de progresión a regímenes con fluoropirimidina y oxaliplatino, ofrezca un beneficio mayor al obtenido con regímenes a base de irinotecán como monodroga.
- Así, la evidencia disponible al momento no justifica el uso de cetuximab en combinación con irinotecán para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a regímenes de quimioterapia a base de fluoropirimidina y / u oxaliplatino; ya que en el petitorio de la Institución ya se cuenta con un tratamiento utilizado para dichos pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de cetuximab en combinación con irinotecán para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico KRAS WT, en pacientes refractarios a quimioterapia pasada en fluoropirimidina y oxaliplatino.



VII. RECOMENDACIÓN

Existen otras alternativas de tratamiento que pueden ser beneficiosas para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a tratamientos a base de fluoropirimidina y oxaliplatino. Entre estas opciones se incluye otros tratamientos de quimioterapia de acuerdo a la condición física del paciente y los regímenes de quimioterapia utilizados previamente. Por ejemplo, dentro de las recomendaciones para quimioterapia como tratamiento de segunda línea, la GPC realizada por SIGN para el diagnóstico y manejo de cáncer colorrectal recomienda el uso de irinotecán; el cual se encuentra en el petitorio farmacológico de ESSALUD.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov;22(4):191–7.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Feb;65(1):5–29.
4. The American Cancer Society. Key statistics for colorectal cancer [Internet]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics>
5. 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.
6. 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.
7. Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2003;14 Suppl 2:ii13–6.
8. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. Semin Liver Dis. 1984 May;4(2):170–9.
9. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol WJG. 2012 Oct 7;18(37):5171–80.
10. Wilson PM, Labonte MJ, Lenz H-J. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer J Sudbury Mass. 2010 Jun;16(3):262–72.
11. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS Gene Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy. J Clin Oncol. 2009 Apr 20;27(12):2091–6.
12. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, Mangu PB, Roach N, Hantel A, et al. Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015. J Clin Oncol. 2016 Jan 10;34(2):179–85.
13. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic



colorrectal cancer after first-line chemotherapy | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA242>

14. Gene Cards- human gene database. KRAS Gene (Protein Coding) [Internet]. 2016. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KRAS>
15. Bou-Assaly W, Mukherji S. Cetuximab (Erbitux). Am J Neuroradiol. 2010 Apr 1;31(4):626–7.
16. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014 Jan;79:34–74.
17. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2):127–37.
18. Colorrectal cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>
19. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorrectal cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212>
20. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorrectal cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta176>
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon cancer V2.2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 10]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
22. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorrectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337–45.
23. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorrectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311–9.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorrectal cancer - A national clinical guideline [Internet]. 2011 [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>
25. European Medicines Agency (EMA). Summary opinion (post authorisation) [Internet]. 2013 [cited 2016 Mar 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf
26. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorrectal cancer. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2040–8.

