

# Boletín ETES Ecuador N° 007

EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS

2016

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL ECUADOR  
COORDINACIÓN GENERAL DE DESARROLLO ESTRATÉGICO EN SALUD  
DIRECCIÓN DE INTELIGENCIA DE LA SALUD**

**TEMA CENTRAL**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CETUXIMAB  
EN CÁNCER DE COLON METASTÁSICO**

**1. INTRODUCCION**

El cáncer colorrectal (CCR), conocido también como adenocarcinoma colorrectal, es un tumor maligno que se origina en el revestimiento interno del intestino grueso, que incluye el ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigmoides y recto (1). El CCR es una enfermedad común y letal si no se recibe tratamiento oportuno. La incidencia y tasa de mortalidad por CCR varía ampliamente a nivel mundial, siendo el tercer tipo de cáncer más diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres; se ha estimado un total de 1,4 millones de nuevos casos en el 2012 de CCR, y se le atribuye alrededor de 694000 muertes (2). En Ecuador, según datos de los egresos hospitalarios del año 2014, la tasa de incidencia fue de 2.64 casos por 100.000 habitantes y la tasa de letalidad fue de 16.2 (3). Las ciudades de Quito y Loja presentan las tasas de incidencias más altas de CCR. En la ciudad de Quito en el periodo desde 1986 a 1990, se registró una tasa de 7.4 por cada 100.000, y en el periodo entre 2006 y 2010 de 11.8 por cada 100.000 habitantes, sólo en hombres; mientras que en mujeres en los mismos periodos, la tasa de incidencia se incrementó de

**EDITORIAL**

Las cifras de cáncer en el mundo crecen de forma alarmante. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. El cáncer de colon, es una enfermedad común, que puede ser tratado cuando se diagnostica en forma temprana. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer de colon; y pocas alternativas están disponibles en etapas avanzadas de la enfermedad.

El Ministerio de Salud Pública con el fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria y la eficiencia de los recursos sanitarios, está estudiando tratamientos efectivos y seguros para aquellos que padecen esta enfermedad.

Dra. Margarita Guevara  
Ministra de Salud

8.6 a 10.6, respectivamente. La tasa de mortalidad también se ha incrementado en la ciudad de Quito, de 3.2 en 1990 a 5.9 en el 2010 (4).

Una vez que el cáncer se ha diseminado de su lugar de origen a diferentes partes del cuerpo se denomina tumor metastásico o metástasis. Aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR pueden presentar metástasis en el momento del diagnóstico (5). Los sitios más comunes de metástasis suelen ser los nódulos linfoides regionales, hígado, pulmones y peritoneo; debido a que el drenaje venoso intestinal se realiza hacia la vena porta, el hígado suele ser uno de los primeros órganos afectados por vía hematogéna. El cáncer colorectal metastásico (CCRm) es un problema clínico significativo. Algunos pacientes pueden presentar metástasis localizadas en un solo sitio y en algunas ocasiones pueden tratarse mediante cirugía; pero una gran parte de los pacientes presentan una enfermedad inoperable o muy diseminada; estos pacientes, suelen considerarse incurables y son tratados con quimioterapia con el fin de prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas asociados.

El tratamiento de quimioterapia paliativa para pacientes con CCRm suele contener una combinación de fluoropirimidinas, con irinotecan u oxiplatino (denominados FOLFIRI o FOLFOX). Por otro lado, tres anticuerpos monoclonales humanizados, bevacizumab, cetuximab y panitumumab se han propuesto como

agentes añadidos a la quimioterapia convencional para CCRm con el objetivo de prolongar la supervivencia de los pacientes. Cetuximab ha sido aprobado para tratamiento de pacientes con CCRm, que tienen expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo (6,7).

## 2. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab en el tratamiento de cáncer de colon metastásico no resecable con expresión del gen KRAS.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica a través de las bases de datos electrónicas, The Cochrane Library (CENTRAL), Cochrane Systematic Reviews Database (CDSR), DARE (HTA), MEDLINE y PREMEDLINE a través de PubMed, NHS CRD (DARE, HTA), LILACS y SCIELO.

Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados comparativos para evaluar la eficacia y seguridad comparativa del tratamiento con cetuximab en CCRm no resecable con expresión del gen KRAS. Se realizó una selección de artículos de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión preestablecidos y extracción de datos de forma independiente por dos revisores. Sólo dos estudios fueron elegibles para evaluación, un estudio comparativo entre cetuximab y

bevacizumab, y otro entre cetuximab y panitumumab.

## 4. RESULTADOS

### Cetuximab vs Bevacizumab

Un estudio abierto, aleatorizado de fase 3, realizado por Heinemann et al. (FIRE-3)(8) publicado en el 2014, comparó el efecto de añadir cetuximab o bevacizumab a la terapia de fluoruracilo, ácido folínico e irinotecan (FOLFIRI), a pacientes con cáncer de colon metastásico con expresión del gen KRAS tipo nativo (exón 2) codón 12/13. El estudio fue llevado a cabo en Alemania y Austria e incluyó pacientes entre 18 y 75 años de edad con estadio IV confirmado histológicamente, con estatus ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 a 2, y con una esperanza de vida estimada mayor a 3 meses y adecuado estado funcional. El desenlace primario de la investigación fue la respuesta objetiva por intención a tratar. Un total de 592 pacientes fueron reclutados para el estudio; 297 pacientes fueron asignados al brazo de FOLFIRI + cetuximab y 295 pacientes al brazo de FOLFIRI + Bevacizumab. La media de duración del seguimiento de los pacientes fue de 33 meses en el grupo de cetuximab y de 39 meses en el grupo de bevacizumab; y la media de duración del tratamiento fue de 4.8 meses y 5.3 meses respectivamente. En ambos grupos se administró terapia anticancerígena de segunda línea en quienes habían sobrevivido, 78%

(204/260) en el grupo de cetuximab y 76% (191/250) en el grupo de bevacizumab; el régimen fue terapia basada en oxiplatino.

El estudio no demostró una diferencia significativa en el desenlace de respuesta objetiva, medida por RECIST 1,0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), entre cetuximab y bevacizumab OR 1,18 (95% IC, 0,85 a 1,64). El estudio realizó un análisis del desenlace de supervivencia libre de progresión y no fue significativo entre los dos grupos HR 1,06 (95% IC 0,88 a 1,26). Con respecto a la sobrevida global, tampoco existieron diferencias significativas (28,7 meses vs 25 meses) HR 0,77 (95% IC, 0,62 a 0,96). No se identificaron estudios comparativos entre cetuximab y bevacizumab que evaluaran la calidad de vida de los pacientes con CCR.

En el estudio FIRE-3 no se demuestra una diferencia significativa en el perfil de seguridad entre la terapia con FOLFIRI + cetuximab o bevacizumab. La incidencia de eventos adversos grado 3 o peor fue similar en ambos grupos, 211 (71%) versus 188 (64%). La discontinuación de la terapia por toxicidad relacionada al medicamento fue mayor en el grupo de cetuximab, 15% (46/297) versus 11% (31/295) en el grupo de bevacizumab. Cinco muertes fueron reportadas en el grupo de bevacizumab y se relacionaron a eventos adversos como arritmia, sepsis, eventos tromboembólicos e infección con neutropenia; pero, solo dos muertes fueron relacionadas al tratamiento (arritmia e infección con

neutropenia).

No fue posible identificar estudios de eficacia comparativa entre Cetuximab y Bevacizumab en pacientes con cáncer de CCRm no resecable; no obstante, un estudio que comparó añadir cetuximab a la quimioterapia estándar en pacientes con metástasis exclusivamente hepática no resecable, demostró que añadir cetuximab aumentó la proporción de metástasis resecables, 25% (18/70) versus no añadir cetuximab 7.4% (5/68)(9), este estudio demostró un incremento en la tasa sobrevida global en el grupo de cetuximab (41% vs 18%  $p=0.013$ ) y el tiempo de sobrevida media (30.9 meses vs 21 meses  $p<0.01$ ), también demostró el tiempo de sobrevida media en aquellos que se sometieron posteriormente a resección de las metástasis por efecto de cetuximab (46.4 meses vs 25.7 meses  $p<0.01$ ). Aunque no se ha identificado estudios específicos comparativos entre Cetuximab y Bevacizumab para pacientes con cáncer de colon Metastásico no resecable, la evidencia disponible sugiere que en este tipo de población añadir Cetuximab como agente adyuvante en el tratamiento permite en un 25% convertir las metástasis hepáticas en resecables, lo que permite un tratamiento quirúrgico posterior, y aumentar su sobrevida global en relación a si no hubieran sido resecadas

### **Cetuximab vs Panitumumab**

El estudio ASPECCT publicado por Price y colaboradores (10), es

un ensayo clínico fase 3 abierto, aleatorizado, comparativo, que incluyó a pacientes de centros en América del Norte, América del Sur, Europa, Asia, África y Australia, de 18 años o más con cáncer colorrectal metastásico refractarios a quimioterapia, con un puntaje ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 o menos, y con la presencia del gen KRAS de tipo nativo exón 2. Entre 2010 y 2012 se lograron asignar al azar 1010 pacientes, 999 de los cuáles comenzaron el tratamiento del estudio; 499 recibieron panitumumab y 500 recibieron cetuximab. La asignación fue 1:1 (estratificada por región geográfica y el estado funcional ECOG) con un método de bloques permutados; para recibir panitumumab (6 mg / kg por vía intravenosa IV una vez cada 2 semanas) o cetuximab (dosis inicial 400 mg/m<sup>2</sup>; seguido de 250 mg/m<sup>2</sup>IV una vez a la semana).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia global evaluada como no inferioridad (retención de  $\geq 50\%$  del efecto del tratamiento con cetuximab, hazard ratio [HR] histórico para cetuximab sumado a mejor tratamiento de apoyo versus mejor tratamiento de apoyo solo de 0,55). El análisis primario incluyó a pacientes que recibieron una o más dosis de panitumumab o cetuximab, analizados por el tratamiento asignado. Este ensayo clínico continúa en ejecución; sin embargo, ya no se están reclutando nuevos pacientes.

En el análisis primario de sobrevida global, panitumumab no fue inferior al cetuximab (puntaje Z -3,19;  $p =$

0,0007). La mediana de este desenlace fue de 10,4 meses (IC del 95%: 9,4 a 11,6) con panitumumab y 10,0 meses (95% IC 9,3 a 11,0) con cetuximab, la diferencia, en la reducción del riesgo de muerte, no fue significativa (HR 0,97, IC 95% 0,84-1,11). Cuando se realizó el análisis por intención de tratar se encontraron resultados similares (HR 0,97, 95% IC 0,84-1,12;  $p=0,69$ ).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue similar entre los dos grupos de tratamiento (4,4 meses en el grupo de cetuximab (IC al 95%, 3,2 a 4,8) y 4,1 meses en el grupo de panitumumab (IC al 95% 3,2 a 4,8); la diferencia no fue significativa (HR 1,00, IC 95% 0,88 a 1,14]). En los análisis de subgrupos diferenciados por todas las variables tampoco demostraron resultados significativos.

Con respecto a la evaluación de calidad de vida, se observó que las puntuaciones en el Índice de Puntuación de Estado de Salud EQ-5D y la escala visual analógica fueron similares ambos grupos. En el EQ-5D 293 pacientes fueron analizados (150 en el grupo de cetuximab y 143 de panitumumab) encontrándose un cambio en la escala de -0,0341 (IC 95% -0,0806 a 0,0123) para cetuximab y de -0,0216 (IC al 95% -0,0691 a 0,0260) para panitumumab. En el caso de la escala visual analógica se encontró un cambio de la condición de base de 3,9782 (IC al 95% 0,8842 a 7,0722) en el grupo de cetuximab (149 pacientes) frente a 2,3037 (IC al 95% -0,8532 a

5,4605) en el grupo de panitumumab (142 pacientes); la diferencia fue de -1,6745 (IC al 95% -4,9331 a 1,5841) entre los dos grupos.

La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fueron similares en ambos grupos de 33,60% (169/503) en el grupo de cetuximab y de 30,44% (151/496) en el grupo de panitumumab. La toxicidad cutánea de grado 3-4 se produjo en 62 (13%) pacientes que recibieron panitumumab y 48 (10%) pacientes que recibieron cetuximab. La ocurrencia de reacciones a la infusión de grado 3-4 fue menor con panitumumab que con cetuximab, y la aparición de hipomagnesemia de grado 3-4 fue mayor en el grupo de panitumumab (7% versus 3%). Seis (1%) pacientes en el grupo de panitumumab y dos (<0,5%) en el grupo de cetuximab interrumpieron el tratamiento a causa de la hipomagnesemia. 25 (5%) pacientes en el grupo de panitumumab y 14 (3%) en el grupo de cetuximab presentaron modificación de dosis por la hipomagnesemia.

En ambos grupos de tratamiento, los acontecimientos adversos mortales fueron atribuidos a la progresión de la enfermedad (20 muertes (69% de todos los eventos adversos fatales) en el grupo de panitumumab versus 34 muertes (68% de todos los eventos adversos fatales) en el grupo de cetuximab). Se registró un evento adverso grave relacionado con el tratamiento, una infección pulmonar en un paciente que recibió cetuximab.

## 5. CONCLUSIONES

- Evidencia proveniente de estudios comparados con placebo, con importantes limitaciones metodológicas, han demostrado que en pacientes con cáncer de colon metastásico no resecable, con metástasis confinadas al hígado, el añadir cetuximab a la terapia convencional, potencialmente puede convertir las metástasis en resecables en alrededor del 25% de los pacientes, aumentando su supervivencia media en alrededor de 9 meses comparados con aquellos que no pueden optar por cirugía.
- Evidencia comparativa entre cetuximab y bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico resecable, con importantes limitaciones metodológicas, demuestra que no existen diferencias significativas entre los dos medicamentos en términos de eficacia.
- Evidencia comparativa entre cetuximab y panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico resecable, demuestra que no existen diferencias significativas entre los dos medicamentos en términos de eficacia.

## NOTICIAS

El 8 y 9 de diciembre 2015, el Ecuador participó en la reunión convocada por UNASUR para tratar sobre “Procesos decisorios institucionales en materia de cobertura de tecnologías sanitarias en países de América del Sur”. Ecuador presentó su experiencia y evolución en relación a Evaluación de Tecnologías Sanitarias como un insumo basado en la mejor evidencia científico-técnica, con principios de universalidad, ética, transparencia y equidad para la toma de decisiones en relación con la incorporación de nuevas tecnologías.

Los días 18 y 19 de abril del presente año, se llevará a cabo en Costa Rica el primer “Policy Forum” sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Latinoamérica organizado por Health and Technology Assessment international (HTAi). Participarán en éste foro todos los actores que intervienen en el proceso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y contará con la presencia de un delegado del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para dicha actividad.

Ecuador participará en la segunda fase del proyecto de Cooperación técnica regional ATN/OC-13546-RG para la “Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero”. Perú, Chile, Costa Rica, El Salvador y República Dominicana se incorporan al proyecto regional iniciado por Colombia, México y Ecuador.

## ENLACES DE INTERÉS

1. Observatorio MAIF. El proyecto “Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero” hace parte de la iniciativa para la promoción de bienes públicos regionales del Banco Interamericano de Desarrollo BID y tiene como objetivo crear capacidades en la gestión eficiente de medicamentos de alto impacto financiero. (MAIF)<http://www.omaif.org/>
2. AUnETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Dinamarca [www.dihta.dk](http://www.dihta.dk)
3. Agencia de Tecnologías Sanitarias de Suecia (SBU): Contiene documentos de evaluación metodológica de libre acceso. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)
4. European Information Network on New and Changing Health Technologies (EuroScan): Grupo europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nuevas y emergentes. [www.euroscan.bham.ac.uk](http://www.euroscan.bham.ac.uk)
5. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA): Contiene documentos de evaluación temprana de libre acceso tras petición e identificación. [www.osanet.euskadi.net/osteba](http://www.osanet.euskadi.net/osteba)

## CRÉDITOS

**Dra. Margarita Guevara**  
**Ministra de Salud del Ecuador**

**Dr. Santiago Escalante Vanoni**  
**Coordinador General de Desarrollo Estratégico en Salud**

**Dra. Luciana Armijos**  
**Directora de Inteligencia de la Salud**

**Ec. Ana Cristina Mena**  
**Directora de Economía de la Salud**

## REDACCIÓN

MD. Xavier Sánchez, MD. Ruth Jimbo, Dra. Olga Peña, MD. Carlos Flores,

## CITA SUGERIDA

Boletín de Evaluación de tecnologías sanitarias N. 7. Ministerio de Salud Pública; 2016.

Este boletín puede ser descargado de internet a través de la página [www.salud.gob.ec/biblioteca](http://www.salud.gob.ec/biblioteca)

En caso de requerir información acerca de ETES o de requerir los informes completos de ETES comunicarse a la dirección de correo electrónico [cgsd@msp.gob.ec](mailto:cgsd@msp.gob.ec)

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica, Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colon y Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención. 2009
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25651787.
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Estadísticas de Camas y Egresos Hospitalarios – 2014 y Proyecciones Poblacionales.
4. Sociedad de lucha contra el cáncer. SOLCA núcleo de Quito. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332. Epub 2016 Jan 7. PubMed PMID: 26742998.
6. European Medicines Agency. Erbitux
7. U.S. Food and Drug Administration. Erbitux
8. Heinemann, V., von Weikersthal, L. F., Decker, T., Kiani, A., Vehling-Kaiser, U., Al-Batran, S.-E. Stintzing, S. (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 15(10), 1065–75. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
9. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de junio de 2013;31(16):1931-8.
10. ASPCCCT: A Study of Panitumumab Efficacy and Safety Compared to Cetuximab in Patients With KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer