

**Protocolo de uso Fuera de Ficha Técnica de
ERBITAX (cetuximab + paclitaxel) en tumores
de cabeza y cuello**

**Elaborado por: Servicios de Oncología Médica y Farmacia del Hospital
Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
12 de mayo de 2017**

Código: CRFT/PRO/ECC/FIA/052017

Índice

1. Autores	3
2. Introducción y objetivos	4
3. Definición de tumores de cabeza y cuello.....	5
4. Criterios Inclusión.....	6
5. Criterios exclusión.....	6
6. Esquema de tratamiento a emplear.....	6
7. Eficacia, seguridad y coste de cetuximab y paclitaxel.....	7
8. Bibliografía.....	10

1. Autores

Dra. Rosario García Hernández

Servicio de Oncología Medica HCUVA

Dr. Silverio Ros Martinez

Servicio de Oncología Medica HCUVA

Dra. Juana Campillo Fuentes,

Servicio de Oncología Medica HCUVA

Dr. Vicente Arocas Casañ

Servicio de Farmacia HCUVA

2. Introducción y objetivos.

El objetivo de este protocolo es incorporar dentro del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello (CyC,) como práctica clínica habitual, el esquema de tratamiento ERBITAX que trata de una combinación de paclitaxel con cetuximab de manera semanal.

Durante años, el tratamiento citostático de primera línea que ha demostrado un aumento de la tasa de respuestas y de la supervivencia global en los tumores de CyC es el tratamiento basado en un doblete de platino, sin objetivar diferencias estadísticamente significativas ni en tasa de respuestas ni en supervivencia global entre los distintos esquemas estudiados (cisplatino-5FU, Cisplatino-Paclitaxel).^{1,2}

Con la introducción de cetuximab al tratamiento de los tumores de CyC, se inician múltiples estudios comparando su combinación con los fármacos estándar hasta el momento.

En 2008 se publica el estudio EXTREME un ensayo clínico fase III que compara la adición de cetuximab al doblete de cisplatino-5FU, existiendo diferencias estadísticamente significativas a favor del triplete en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (36%, 5,6 meses, 10,1 meses respectivamente).³ A raíz de este estudio, la combinación con la nueva molécula se establece como estándar de tratamiento en la primera línea de enfermedad metastásica. Los criterios de inclusión del mismo incluían pacientes con KPS mayor del 70%, buena función hepática y renal así como no haber recibido tratamiento citostático en los últimos seis meses.

Por otro lado, la prevalencia de pacientes que han recibido tratamiento con platino previo (tratamiento estándar en un tratamiento concomitante en esta patología), con ECOG 2 y alteración de la función renal constituye un porcentaje mayor del 50%. Estos pacientes no serían candidatos a recibir el esquema anteriormente citado quedando como opciones terapéuticas fármacos en monoterapia que también se emplean en segunda línea basados en distintos estudios fase II y que varían en tasa de respuestas (desde una tasa de respuestas del 0 al 30%). Estos fármacos son: docetaxel, paclitaxel, ifosfamida, gemcitabina, metrotexate, ciclofosfamida.

En 2011 se publica un nuevo estudio fase II con la combinación de cetuximab y paclitaxel de manera semanal. Esta combinación ofrece una tasa de respuestas en torno al 54% con una supervivencia libre de progresión de 4,2 meses y una supervivencia global de 8,1 meses.⁴ Por todo ello, podremos considerarlo como alternativa para aquellos pacientes con contraindicación para platinos o aquellos pacientes tratados con la administración de los mismos de manera concomitante con RT con un intervalo libre de platino inferior a 6 meses.

3. Definición de tumores de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello constituyen el 5% de los tumores en adultos y en 2/3 de los casos se diagnosticará en enfermedad avanzada locorregional.

Esta patología engloba los tumores de laringe, faringe y cavidad oral.

Como factores predisponentes tenemos el consumo de alcohol y tabaco y el virus del papiloma humano.

La histología predominante es la de carcinoma epidermoide (más del 90% de los casos).

La tasa de supervivencia en el primer año se encuentra en torno al 70% y en un 42% a los 5 años.

En esta tasa de supervivencia influye tanto el sexo como la edad, presentando mayor supervivencia personas jóvenes y de sexo femenino.

4. Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de un carcinoma de cabeza y cuello (laringe, faringe, cavidad oral) con metástasis a distancia o recaída locorregional no candidata a tratamiento local.
- Contraindicación a tratamiento con platino o haberlo recibido de manera concomitante con RT en los seis meses previos.
- Contraindicación o hipersensibilidad a 5FU
- ECOG0-2.

5. Criterios de exclusión

- Diagnóstico de un carcinoma de cabeza y cuello tratado con quimioterapia previa para enfermedad metastásica.
- ECOG 3-4
- Tratamiento con cetuximab-radioterapia en los seis meses previos.

6. Esquema de tratamiento a emplear

Esquema de tratamiento: paclitaxel 80 mg/m² iv día 1 cada 7 días + cetuximab 400 mg/m² iv primera dosis, posteriormente 250 mg/m² iv día 1 cada 7 días. Hasta progresión o toxicidad inaceptable

7. Eficacia, seguridad y coste de cetuximab y paclitaxel.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Primera línea.

Hitt R, et al. 2011. ⁴	
-Nº de pacientes: 46	
-Diseño: Estudio fase II, multicéntrico, abierto.	
-Criterios de inclusión: pacientes >18 años con diagnóstico histológico de carcinoma recurrente / metastásico de células escamosas de laringe, faringe y cavidad oral, que se considerara poco probable obtener un beneficio significativo del tratamiento convencional (quimioterapia basada en platinos).	
-Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, tratamiento previo con inhibidores EGFR, cirugía previa o terapia con radiación dos meses antes del comienzo del estudio, enfermedad cardíaca o neurológica grave	
-Tratamiento: cetuximab se administró mediante infusión intravenosa a una dosis inicial de 400 mg/m ² durante 2 h seguido de dosis semanales de 250 mg/m ² durante 1 h. Paclitaxel (80 mg/m ²) se administró semanalmente durante 1 hora, una hora después de la infusión de cetuximab.	
-Objetivo principal: tasa de respuesta objetiva del tumor para paclitaxel y cetuximab.	
	Paclitaxel + cetuximab (n=46)
Tasa de respuesta global (RC+RP)	54%
Tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE)	80%
Mediana de supervivencia libre de progresión	4,2 meses
Mediana de supervivencia global desde el primer diagnóstico	8,1 meses

La quimioterapia previa y el desarrollo del acné como erupciones se asociaron con la respuesta del tumor, pero no con la supervivencia. No se encontró asociación entre la expresión de EGFR o el número de copias del gen EGFR y la respuesta o la supervivencia.

Segunda línea.

Perón J. et al. 2012. ⁵	
- Nº de pacientes: 42	
-Diseño: estudio retrospectivo.	
-Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico histológico de CCC tratados con paclitaxel semanal y cetuximab entre enero de 2008 y diciembre de 2010. Los pacientes podían haber recibido un régimen de quimioterapia anterior incluyendo cisplatino, quimioterapia anterior como parte del tratamiento del tumor primario (quimioterapia de inducción o en combinación con radioterapia) o para la enfermedad metastásica.	
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: los pacientes fueron tratados con cetuximab (400/250 mg/m ²) y paclitaxel (60-80 mg/m ²) semanalmente hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	
-Objetivo principal: tasa de respuesta objetiva del tumor para paclitaxel y cetuximab.	
	Paclitaxel+Cetuximab (n=42)
Tasa de respuesta global	38%
Mediana de supervivencia libre de progresión	3,9 meses
Mediana de supervivencia global	7,6 meses

Jiménez J et al. 2012. ⁶	
- Nº de pacientes: 242	
- Diseño: análisis retrospectivo	
- Criterios de inclusión: pacientes que presentaron progresión de la enfermedad después de platino o no eran candidatos para la QT basada en platino.	
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Los pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m ² y cetuximab 250 mg/m ² (dosis inicial de 400 mg/m ²) semanalmente hasta progresión o toxicidad inaceptable.	
- Objetivo principal: tasa de respuesta objetiva del tumor para paclitaxel y cetuximab.	
	Paclitaxel+Cetuximab (n=22)
Tasa de respuesta general	55%
Mediana de supervivencia libre de progresión	5,4 meses
Mediana de supervivencia global	9,1 meses

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- Estudio en primera línea:

Aparecieron efectos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en 30 pacientes (65%). Esto fueron: acné, erupción (24%), astenia (17%) y neutropenia (13%). Se informó de toxicidad gastrointestinal y renal grado 3/4 en el 3% y el 5% de los pacientes respectivamente. Otros eventos adversos de menor grado relacionados con el tratamiento incluyen: grado 1-2 conjuntivitis (15%) y neuropatía periférica (4%); grado 1-3 alopecia (13%), grado 1-2 diarrea (22%) y vómitos (22%) y de grado 1-3 onicosis (24%). **Error! Marcador no definido.**

- Estudios en segunda línea:

En el estudio retrospectivo de Peron, la combinación de cetuximab y paclitaxel fue bien tolerada en esta serie de pacientes que presentaban un mal pronóstico. Las toxicidades más frecuentes fueron neurotoxicidad y erupciones en la piel. Los pacientes fueron tratados durante una media de 9 semanas. Ocho (19%) requirieron una reducción de la dosis y 12 (29%) tuvieron que interrumpir el tratamiento (a tres se les suspendió el tratamiento después de la reducción de la dosis, uno debido a una infección no relacionada con la quimioterapia).

En la serie retrospectiva de Jiménez, la toxicidad principal fue la erupción, que aparecieron en el 70% de los pacientes (5% de grado 3).

EVALUACIÓN DEL COSTE

Suponiendo una SC = 1,70 m² y una duración del tratamiento de 27 ciclos (mediana de ciclos administrados en el estudio fase II):

Coste/día para un paciente con superficie corporal de 1,70 m ²			
1 vial ERBITUX 100 mg	174 €	1 vial de PACLITAXEL 100 mg	7,5 €
1ª dosis de 400 mg/ m ² (680 mg)	1.183 €	Dosis de 80 mg/m ² (136 mg)	10,2 €
1 dosis de 250 mg/ m ² (425 mg)	739,5 €		
Coste 27 infusiones	20.410 €	27 infusiones	275 €
TOTAL: 20.685 €			

8. Bibliografía.

- ¹ Kish JA, Weaver A, Jacobs J, Cummings G, Al-Sarraf M Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer*. 1984;53(9):1819-24.
- ² RGibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3562-7.
- ³ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–27.
- ⁴ Hitt R, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012; 23(4):1016-22.
- ⁵ Perón J. et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012;23(9):996-1001.
- ⁶ Jiménez B. et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2013;49(2):182-5.