

PANITUMUMAB

En CCRm que exprese EGFR con KRAS no mutado

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer
Fecha 30/03/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Panitumumab (Vectibix®)

Indicación clínica solicitada: Carcinoma colorrectal metastásico en monoterapia, tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan Fluoropirimidinas, Oxaliplatino e Irinotecán.

Autor: Maribel Magaña Pintiado

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Arrivi

Servicio: Oncología Médica

Justificación de la solicitud: Solicitado por tratarse de un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, pudiéndose tratar de una alternativa disponible en pacientes que presenten reacciones infusionales al cetuximab.

Fecha recepción de la solicitud: Diciembre 2008

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Panitumumab

Nombre comercial: Vectibix®

Laboratorio: Amgen Europe B.V.

Grupo terapéutico.

Denominación: Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC08

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Vía de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMEA. Aprobación condicional a la espera de información adicional sobre el fármaco y su efecto en pacientes con tumores KRAS no mutado así como asociado a quimioterapia.

Forma farmacéutica y dosis	Envase/ unidades	Código Nacional	Coste por unidad PVL con IVA
Vectibix 20 mg/ml Vial 5mL. Sol. Perfusión	1	660251	416,14€
Vectibix 20 mg/ml Vial 20mL Sol. Perfusión	1	660253	1664€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

- Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano, que se une, con gran afinidad y especificidad, al dominio de fijación al ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. Su unión al EGFR provoca la internalización

del receptor, impidiendo la activación de las vías de señalización intracelulares, con la consiguiente inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis y descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

- Las mutaciones del gen KRAS provocan que la vía RAS se mantenga continuamente activada independientemente del EGFR, por lo que se deberían asociar a una resistencia a las terapias anti-EGFR. Esto permitiría diferenciar dos tipos de pacientes: los pacientes con CCRm y KRAS mutado que serían resistentes al tratamiento con anti-EGFR, y los pacientes con CCRm y KRAS no mutado que podrían beneficiarse de dicho tratamiento.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

FDA (Septiembre 2006), EMEA (Diciembre 2007) y AEMPS (Diciembre 2007): Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCRm que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se dosifica en función del peso corporal. La dosis recomendada es de 6mg/kg, cada 14 días. Debe diluirse la dosis necesaria en 100mL de cloruro sódico 0,9% y en 150mL para dosis superiores a 1000mg, la concentración final de la solución no debe exceder los 10mg/mL.

Se administra por vía intravenosa, mediante bomba de infusión a través de una vía periférica o un catéter permanente, utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 µm, dispuesto en línea. El tiempo de perfusión recomendado es de 60 minutos y 90 minutos para dosis superiores a 1000mg.

4.4 Farmacocinética.

Presenta una farmacocinética no lineal, modelo bicompartimental, tanto administrado en monoterapia como en combinación con quimioterapia. Siguiendo la pauta posológica recomendada, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan tras la tercera dosis.

Su volumen de distribución es de 42ml/kg, que se corresponde con el volumen plasmático. La semivida de eliminación a la dosis establecida es aproximadamente de 7,5 días (intervalo: 3,6 a 10,9 días). Se degrada a péptidos y aminoácidos por el sistema retículo-endotelial, como otras IgG y también por internalización del receptor. Su excreción es fundamentalmente renal.

Poblaciones especiales.

Se realizó un análisis farmacocinético en la población para estudiar los posibles efectos de las covariables seleccionadas sobre la farmacocinética de panitumumab. Los resultados sugieren que la edad, sexo, tipo de tumor, raza, función hepática, función renal, quimioterapia asociada y la expresión de EGFR en las células tumorales, no tienen una clara repercusión en la farmacocinética de dicho fármaco.

No hay experiencia en niños (ensayos realizados en pacientes mayores de 26 años). No debe utilizarse en menores de 18 años.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Panitumumab	Cetuximab
Presentación	Vectibix® 20mg/ml solución para perfusión	Erbix® 2 mg/ml solución para perfusión
Posología	6mg/kg Administración cada 2 semanas	Dosis de carga: 400mg/m ² Dosis de mantenimiento: 250mg/m ² Administración semanal
Características diferenciales	Semivida plasmática: 7,5 días Anticuerpo monoclonal IgG ₂ completamente humanizado No requiere premedicación Menor inmunogenicidad e incidencia de reacciones a la infusión	Semivida plasmática: 4,7 días Anticuerpo monoclonal quimérico IgG ₁ Premedicación con un antihistáminico Mayor incidencia de reacciones a la infusión

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

De Panitumumab, se dispone del informe EPAR de le EMEA (Diciembre 2007), del informe CDER y CBER de la FDA (Septiembre 2006) y de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Diciembre 2007). En ellos se valoran 5 estudios:

- Ensayo pivotal: Van Cutsem E, *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
- Estudio de extensión del ensayo pivotal: Van Cutsem E, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008; 19:92-8. En este estudio se trataron con Panitumumab los pacientes que sólo recibían cuidados de soporte del ensayo pivotal en los que hubiera progresión de la enfermedad en la primera revisión (8 semanas).

Los otros tres estudios valorados por el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) son ensayos en fase II, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo en los que se evalúa la eficacia y seguridad de Panitumumab en monoterapia en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que han fracasado al tratamiento estándar. La variable principal en estos ensayos es la respuesta tumoral objetiva.

Estos estudios se realizaron para determinar si existía una correlación entre la expresión de EGFR y la tasa de respuesta. Los resultados demuestran que la tasa de respuesta observada es independiente de la medida de la expresión de EGFR.

No se ha realizado ningún ensayo clínico que compare de forma directa Panitumumab vs Cetuximab (alternativa terapéutica).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.

Referencia: Van Cutsem E, *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.

-Diseño: Ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico, internacional, randomizado 1:1, estratificado según estadio ECOG (0-1 vs. 2) y según la localización geográfica.

Ensayo no ciego, debido a la toxicidad cutánea esperada con Panitumumab.

2 brazos paralelos PANITUMUMAB + mejor terapia de soporte (BSC) vs. BSC. Los pacientes de este último brazo en los que progresa la enfermedad pueden recibir Panitumumab en un estudio de extensión.

- **Nº de pacientes:** 463

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal metastático,
- Documentación radiológica de progresión de la enfermedad, dentro de los 6 meses tras la administración de Fluoropirimidinas, Irinotecán (la dosis recibida por el paciente debe = 65mg/m²/semana) y Oxaliplatino (=30mg/m²/semana),
- Estado funcional ECOG de 0 a 2,
- 2 ó 3 líneas previas de quimioterapia para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastático,
- Tinción positiva del EGFR, en las membranas en las células tumorales, = 1%, por inmunohistoquímica (tras la modificación del protocolo, en el protocolo inicial debía ser = 10%).

Criterios de exclusión:

- Metástasis cerebrales sintomáticas,
- Neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar,
- Radioterapia o quimioterapia sistémica en los 30 días previos a la randomización,
- Tratamiento previo con fármacos anti-EGFR,
- Tratamiento previo con anticuerpos comercializados o en desarrollo con vida media elevada (bevacizumab) en los 3 meses previos a la randomización.
- Tratamiento previo antitumoral experimental o moléculas pequeñas o con vida media sérica corta (<1 semana) en 30 días previos a la randomización.

<p>Administración de quimioterapia distinta de los regímenes especificados para Fluoropirimidinas (o Raltitrexed), Irinotecan u Oxaliplatino para cáncer colorrectal.</p> <p>***Considerar que el 27% de los pacientes escrutados son excluidos por presentar EGFR negativo, con lo cual no existen evidencias de que el tratamiento funcione en estos pacientes.</p> <p>- Tipo de análisis : ITT</p> <p>- Tratamiento: Se realiza la intervención hasta que se produce progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad inaceptable.</p> <p>Tratamiento grupo activo: Panitumumab 6mg/Kg cada 2 semanas (no se administra premedicación) + BSC</p> <p>Tratamiento grupo control: Best Supportive Care (BSC): Incluye tratamiento antibiótico, analgésico, radioterapia paliativa limitada a las metástasis óseas, corticoides, transfusiones, psicoterapia, factores de crecimiento, cirugía paliativa o cualquier tratamiento sintomático. Se excluyen fármacos en investigación y antineoplásicos.</p>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	PANITUMUMAB + BSC (n= 231)	BSC n= 232	DIFERENCIA	p	NNT
Resultado principal:					
- SLP mediana (semanas)	8 (7,9-8,4)	7,3 (7,1-7,7)	0,7 HR: 0,54 (0,44-0,66)	<0,0001	N.P
- SLP media (semanas)	13,8	8,5			N.P
Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia global mediana (meses)	6,3 (3,4-10,3)	6,0 (3,1-0,6)	0,3 HR:1 (0,82-1,22)	Ns (0,6065)	N.P
- Respuesta objetiva (%)	10(son R.parciales)	0	10	<0,0001	10
- Mediana de tiempo hasta la respuesta	7,9 (6,7-15,6)	-			
- Mediana de duración de la respuesta (semanas)	17 (7,9-76,7)	-			
- Enfermedad estable (%)	27	10	17		6

Un análisis de la calidad de vida en este estudio (escala EUROQoL), comunicado en el Congreso ASCO 2008 no muestra diferencias entre ambos grupos. Sí se observa mejoría en el control de síntomas del subgrupo de pacientes con K-RAS no mutado en las semanas 12 y 16. Sin embargo, en la valoración de reacciones adversas del ensayo pivotal se observa una diferencia significativa para el deterioro físico desfavorable a Panitumumab.

Tabla 2.

Referencia: Van Cutsem E, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of Panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92–8.

Diseño: Ensayo de extensión, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, internacional.

Nº de pacientes: 176

Criterios de inclusión:

- Pacientes en el grupo de terapia de soporte del EC pivotal (Van Cutsem E, *et al.* *J Clin Oncol* 2007) con progresión documentada radiológicamente,
- Tiempo inferior a 3 meses entre la última valoración en el ensayo pivotal y la inclusión en el ensayo de extensión,
- Estado funcional ECOG de 0 a 2

Criterios de exclusión:

- Quimioterapia sistémica, radioterapia o algún fármaco en investigación durante el intervalo de tiempo transcurrido entre la última valoración en el ensayo pivotal y la inclusión en el ensayo de extensión.
- Infarto de miocardio, neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar durante el intervalo de tiempo entre ambos EECC.

Tratamiento: Se realiza la intervención hasta que se produce progresión o desarrollo de toxicidad inaceptable.

Panitumumab 6mg/kg cada 2 semanas (no se administra premedicación) + **BSC**

Variables evaluadas:

- Las variables de seguridad incluyen incidencia de reacciones adversas de grado 3 y 4, efectos adversos relacionados con el tratamiento, toxicidad dérmica, reacciones a la infusión y formación de anticuerpos anti-panitumumab (se usaron 2 métodos validados para el screening y si el resultado era positivo se confirmaba con un bioensayo validado).
- Supervivencia global

<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión - Respuesta tumoral objetiva con valoración de las imágenes radiográficas de forma local basada en criterios RECIST modificados. Se valora cada 8 semanas - Tiempo y duración de la respuesta - Duración de la enfermedad estable <p>Seguimiento: la mediana fue de 61 semanas (18 a 103) La mediana de infusiones por paciente fue 5 (1-29)</p>	
Resultados	
Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB + BSC n= 176
<p>Resultado principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de reacciones adversas grado 3 (%) - Incidencia de reacciones adversas grado 4 (%) - Pacientes que interrumpieron el tratamiento por reacciones cutáneas adversas relacionadas con panitumumab (%) - Mediana de tiempo hasta la aparición de la 1ª toxicidad cutánea (días) - Hipomagnesemia (%) - Hipocalcemia (%) - Toxicidad ocular (%) - Reacciones a la infusión grado 3 ó 4 (%) - Formación de anticuerpos (%) (n= 71) 	<p>16 2 4 14 (0-72) 29 14 15 0 4,2 (1,4 % en bioensayo)</p>
<p>Resultados secundarios de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global mediana (meses) - SLP mediana (semanas) - Respuesta completa (%) - Respuesta parcial (%) - Mediana de tiempo hasta la respuesta - Mediana de duración de la respuesta (semanas) - Enfermedad estable (%) 	<p>6,3 (5,1-6,8) 9,4 (8,0-13,4) 0,6 11 8 (7-25) 16 (8-35) 33</p>

Tabla 3. Amado RG, <i>et al.</i> Wild-type <i>KRAS</i> is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(10):1626-34.					
<p>Nº de pacientes: 427 Pacientes del EC pivotal (Van Cutsem E, <i>et al.</i> J Clin Oncol 2007) con muestras disponibles para el análisis de mutaciones del gen <i>KRAS</i> (92%). Un 40% de los pacientes en el grupo activo y un 46% de los pacientes en el grupo control presentó <i>KRAS</i> mutado. El objetivo principal del análisis de biomarcadores es examinar si el efecto de Panitumumab + BSC vs. BSC en las variables analizadas en el EC pivotal difiere entre los pacientes cuyos tumores contienen <i>KRAS</i> mutado frente a los pacientes cuyos tumores presentan la forma no mutada del gen.</p>					
Resultados Wild-type <i>KRAS</i> (no mutado) (n=243)					
Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB + BSC n= 124	BSC n= 119	HR	p	NNT
<p>Resultado principal</p> <p>SLP mediana (semanas)</p>	12,3	7,3	RAR=5 0,45 (0,34-0,59)	p<0.0001	20
<p>Resultados secundarios de interés</p> <p>Supervivencia global mediana (meses)</p> <p>Respuesta parcial (%)</p> <p>Mediana de tiempo hasta la respuesta</p> <p>Mediana de duración de la respuesta (semanas)</p> <p>Enfermedad estable (%)</p>	<p>n.d. 17 (11-25) 7,9 (7,0-15,6) 19,7 (7,9-88,7) 34</p>	<p>n.d. 0 - - 12</p>	<p>0,99 (0,75-1,29) - - RAR: 22</p>	<p>ns</p>	<p>- - - - 4,5</p>

Resultados mutant KRAS (n= 184)					
Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB + BSC n= 84	BSC n= 100	HR	p	NNT
Resultado principal SLP mediana (semanas)	7,4	7,3	0,99 (0,73-1,36)	ns	-
Resultados secundarios de interés Supervivencia global mediana (meses) Respuesta parcial (%) Mediana de tiempo hasta la respuesta Mediana de duración de la respuesta Enfermedad estable (%)	n.d. 0 - - 12	n.d. 0 - - 8	1,02 (0,75-1,39) RAR: 4	ns	- 2,5
Resultados de los pacientes incluidos en el ensayo de extensión (Van Cutsem E, et al. Ann Oncol. 2008) con muestras disponibles para el análisis de mutaciones KRAS.					
Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB Wild-type KRAS n= 91	PANITUMUMAB mutant KRAS n= 77	HR	p	NNT
Resultado principal SLP mediana (semanas)	16,4	7,9	0,32 (0,22-0,45)		-
Resultados secundarios de interés Supervivencia global mediana (meses) Respuesta objetiva (%)	6,8 22 (14-32)	4,5 0	0,65 (0,47-0,9) RAR: 22		- 4,5

En la actualidad además existen varias líneas de investigación encaminadas a determinar la eficacia de panitumumab en combinación con quimioterapia:

Tabla 4. ESTUDIO PRIME Referencia: Siena S, Taberero J, Burkes L, Cassidy J, Cunningham D, Barugel ME et al. Phase III study of panitumumab with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: Pooled safety data.

Estudio de fase III multicéntrico llevado a cabo en pacientes con CCRm confirmado histológica o citologicamente, que no hubieran recibido tratamiento previo y con un estado funcional basal ECOG entre 0 y 2. No se requería tinción EGFR.
Los pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir panitumumab a la dosis de 6mg/Kg más FOLFOX (5-FU infusional, leucovorin y oxaliplatino) cada dos semanas o FOLFOX sólo cada dos semanas en primera línea de tratamiento, y se analizaron en función del KRAS mutado/no mutado.
La variable principal del estudio es la supervivencia libre de progresión. Otras variables incluyeron la supervivencia global, tasa de respuesta objetiva, tiempo hasta progresión, duración de la respuesta y seguridad.
El reclutamiento de pacientes finalizó en febrero de 2008 con un total de 1183. Se ha llevado a cabo un estudio intermedio de seguridad en los primeros 903 pacientes (455 panitumumab + FOLFOX y 448 FOLFOX).
Los resultados del análisis intermedio de seguridad llevado a cabo por un Comité de monitorización de datos independiente han mostrado que panitumumab en combinación con FOLFOX en primera línea de tratamiento es bien tolerado y recomendaron continuar el estudio sin cambios en el protocolo.

Tabla 5. ESTUDIO 20050181. Referencia: Peeters M, Wilson G, Ducreux M, Cervantes A, André T, Hotko Y et al. Phase III study of panitumumab with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal: Pooled safety results.

Estudio de fase III, multicéntrico, llevado a cabo en pacientes con CCRm confirmado histológica o citologicamente tratados previamente con un esquema de quimioterapia basado en fluoropirimidinas y con un estado funcional basal ECOG entre 0 y 2. No se requería tinción EGFR.
Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir en segunda línea de tratamiento panitumumab 6mg/Kg en combinación con FOLFIRI cada dos semanas o FOLFIRI solo cada dos semanas.
La variable principal del estudio es la supervivencia libre de progresión. Junto con la supervivencia global. Otras variables evaluadas fueron tasa de respuesta objetiva, tiempo hasta progresión, duración de la respuesta y seguridad.
El reclutamiento de pacientes finalizó en Marzo de 2008 con un total de 1187 pacientes. Se ha llevado a cabo un estudio intermedio de seguridad en los primeros 1097 pacientes (548 panitumumab + FOLFIRI y 549 FOLFIRI).
Después de analizar los datos de seguridad el estudio sigue en marcha.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El diseño del ensayo pivotal es abierto, sin embargo, se realiza revisión central radiológica ciega de los pacientes, aunque esta evaluación es local en los pacientes que reciben panitumumab tras la progresión en el brazo control, en el estudio de extensión.

Las características basales fueron similares en ambos grupos (edad, sexo, localización del tumor primario, tiempo desde el diagnóstico primario y diagnóstico de la enfermedad metastásica, tratamientos anteriores con Irinotecan y/o Oxaliplatino, entre otros)

Sin embargo, los pacientes randomizados a Panitumumab más el mejor tratamiento de soporte, tenían menos metástasis hepáticas (77%), que los randomizados al brazo control (84%), (diferencia 6,6%; IC95%: -0,6% a 13,7%). También se observaron diferencias en los dos grupos de tratamiento con respecto a la puntuación ECOG; ECOG 0: 46% en el brazo de Panitumumab frente a 34% en brazo control, (diferencia 11,8%, IC 95%: 2,96% a 20,71%) y ECOG 1: 41% en el brazo de Panitumumab vs 50% frente al control.

La mediana de líneas de tratamiento previo recibidas para el carcinoma colorrectal metastásico, en ambos brazos, es de 2,4. El 99,8% de los pacientes había recibido 2 líneas de tratamiento y el 37% recibió 3 líneas previas.

Un 76% de los pacientes del grupo control recibió Panitumumab en el estudio cruzado y el seguimiento en el estudio de extensión fue de 61 semanas.

Los pacientes en el grupo control tuvieron una mayor tasa de visitas no programadas (59 vs 36%), por tanto, en los pacientes de este grupo se pudo detectar antes la progresión de la enfermedad que en los pacientes tratados con Panitumumab + BSC, debido a que la primera valoración de la variable principal estaba programada para la semana 8 en el protocolo del ensayo. Cuando se corrige este sesgo, el tamaño del efecto de la SLP es menor que el observado en el análisis.

El ensayo pivotal no estaba adecuadamente diseñado para demostrar diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos, debido a que los pacientes que progresaban en el grupo control (BSC) podían recibir posteriormente Panitumumab dificultando la interpretación de los datos de supervivencia. La elevada tasa de mortalidad, en carcinoma colorrectal metastásico avanzado, con una supervivencia al año del 43%, apoyada por los resultados del ensayo pivotal donde aproximadamente el 50% de los pacientes habían muerto en la semana 28, hacía factible la utilización de la supervivencia global como variable principal del ensayo.

Ningún paciente tuvo una reacción a la infusión grado 3 ó 4.

La diferencia de medianas de SLP es muy reducida (5 días) pero éste es un valor puntual, y hay que tener en cuenta que el HR aporta un valor más relevante (HR=0,54). En todo caso, la SLP es una variable intermedia, cuya valoración está a expensas de resultados en variables clínicas finales como supervivencia y calidad de vida, que no han mostrado mejora en el estudio pivotal.

En la primera valoración realizada por el CHMP se consideró en base a los resultados del EC pivotal que la relación beneficio/riesgo no era favorable y se denegó la autorización de comercialización (sólo se observa un efecto muy pequeño en la SLP y ningún efecto favorable en la supervivencia global u otras variables clínicas de eficacia relevantes).

En mayo de 2007, el CHMP re-evalúa la información suministrada tras la realización de análisis de sensibilidad ajustados a los sesgos potenciales de las valoraciones no programadas de la SLP, para valorar la concordancia con el análisis primario. Tras la identificación de un biomarcador (*KRAS*) que permite la selección de pacientes que no se beneficiaran del tratamiento con Panitumumab, autoriza la comercialización de Panitumumab sujeta a obligaciones específicas entre las que se encuentra la confirmación de la hipótesis sobre *KRAS* no mutado como biomarcador para la selección de pacientes candidatos a tratamiento.

En el análisis *post hoc* de Amado RG, *et al.* existen diferencias en las características basales en el estado ECOG y en el número de líneas de tratamiento previas entre el grupo wild-type *KRAS* y el grupo con *KRAS* mutado en los grupos de tratamiento y control.

Se trata de un análisis no previsto en el ensayo inicial, con los errores metodológicos que esto pueda conllevar, por lo que será necesario esperar a los estudios solicitados por la EMEA para confirmar estos resultados. No obstante, con los datos aportados, parece razonable acudir a la determinación del *KRAS* para utilizar o no el tratamiento.

EFICACIA COMPARADA CON LA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Se carecen de estudios comparativos de Panitumumab vs Cetuximab, de manera que nos vemos obligados a realizar una comparación indirecta de los dos ensayos clínicos pivotaes frente a mejor terapia de soporte. Los resultados del grupo control de ambos ensayos pivotaes son diferentes (mediana de supervivencia global de 6,0 meses en el estudio de Panitumumab vs 4,6 meses en el estudio de Cetuximab), por lo que las poblaciones no parecen homogéneas y los resultados de los grupos de tratamiento de ambos estudios no pueden compararse entre sí.

El estudio pivotal de Cetuximab demuestra un aumento significativo de supervivencia global (HR= 0,77) así como de supervivencia libre de progresión (HR=0,68), no obstante en el estudio de pivotal de Panitumumab sólo nos asegura un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (HR=0,54), pero no de la supervivencia global (HR=1).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se dispone de revisiones sistemáticas ni de metanálisis publicados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

1. Guías de práctica clínica NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Dentro de los protocolos NCCN (versión 2. año 2009), el tratamiento con Panitumumab o Cetuximab se indica en monoterapia para pacientes que puedan tolerar quimioterapia intensiva y que no toleren en segunda, tercera o cuarta línea de cáncer colorrectal metastático Cetuximab + Irinotecán.

En los EECC se han incluido pacientes con tumores con EGFR detectable, existiendo evidencia de que la intensidad de la tinción no se correlaciona con la respuesta a los fármacos anti-EGFR.

No existen datos que sustenten el uso de Panitumumab tras fracaso clínico con Cetuximab, o del uso de Cetuximab tras fracaso clínico con Panitumumab, por consiguiente, no se recomienda el uso de uno de ellos tras fracaso del otro.

2. Guías de práctica clínica ESMO (European Society for Medical Oncology)

Estas guías concluyen que los anticuerpos monoclonales frente a EGFR, cetuximab y panitumumab, podrían ser considerados en algunos pacientes ya que son activos en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a quimioterapia. La combinación de cetuximab + irinotecan es más activa que cetuximab en monoterapia.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el informe EPAR de la EMEA la evaluación de la seguridad se basa en los datos de 15 estudios en 1304 pacientes con tumores sólidos de distintos tipos. De estos estudios, 10 incluyen a pacientes (789) con cáncer colorrectal metastático tratados con Panitumumab en monoterapia y en los que habían fallado terapias estándar previas. De estos, todos presentaron algún efecto adverso y en un 54% fueron efectos adversos grado 3. Los efectos adversos que presentaron casos con grado 3 o mayor fueron: dermatitis acneiforme, fatiga, dolor abdominal, eritema, disnea, rash, deterioro del estado general, prurito, náusea, diarrea, estreñimiento, anorexia, astenia, dolor de espalda, ictericia, ascitis, deshidratación e hipomagnesemia.

Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron: rash cutáneo, hipomagnesemia, paroniquia, fatiga, dolor abdominal, náuseas y diarrea.

Los efectos adversos más graves fueron fibrosis pulmonar, toxicidad dermatológica grave con complicaciones infecciosas, mortalidad por sepsis y abscesos que requieren incisión y drenaje, dolor abdominal, hipomagnesemia, náusea, vómitos y estreñimiento.

Presentaron efectos adversos mortales comunicados como relacionados con el tratamiento (casos fatales), 2 pacientes (embolia pulmonar y accidente cardiovascular asociado a infarto de miocardio) y 8 enfermos (1%) presentaron efectos potencialmente mortales (casos graves), relacionados con el fármaco (infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal aguda, acné y eritema, 2 embolias pulmonares y 3 hipomagnesemia).

Las reacciones dermatológicas son un efecto característico de los inhibidores del EFGR, se presentan en casi todos los pacientes y la mayoría son de naturaleza leve o moderada. La toxicidad cutánea incluye dermatitis acneiforme, prurito, eritema, rash, exfoliación, paroniquia, sequedad cutánea y fisuras cutáneas. Existe correlación entre la eficacia clínica y la gravedad del rash cutáneo. El 75% de los pacientes que redujo la dosis o interrumpió el tratamiento con panitumumab por efectos adversos dermatológicos pudo recibir con posterioridad la dosis inicial.

Teniendo en consideración los datos de todos los estudios realizados, se produjeron reacciones graves (incluyeron anafilaxia, broncoespasmo e hipotensión) a la infusión en un 1% de los pacientes.

La incidencia global de formación de anticuerpos anti-panitumumab es baja. Se detectaron anticuerpos posteriores a la administración de Panitumumab en un 0,2% y en un 1,6% de 447 pacientes en los que se realizó una prueba ELISA y un Inmunoensayo Biosensor, respectivamente. No se observó ninguna relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, la eficacia y la seguridad cuando se comparó con pacientes que no desarrollaron anticuerpos.

6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

El perfil de seguridad de panitumumab es muy similar a cetuximab. Aunque cabe destacar que panitumumab da lugar a menos reacciones infusionales: grado I/II (panitumumab: 3,2%; cetuximab: 19,7%); grado III/IV (panitumumab: 0,04%; cetuximab 3,2%). También se ha visto un riesgo mayor de hipocalcemia e hipomagnesemia grado III con cetuximab (panitumumab: hipocalcemia 0,3%, hipomagnesemia: 2% frente a cetuximab: hipocalcemia 21%, hipomagnesemia: 5%).

Entre los pacientes del grupo de panitumumab, la SLP es mayor en aquellos pacientes con reacciones cutáneas de grado II-IV (86% pacientes) vs grado I (14%) con un HR 0,62 (IC95% 0,44 a 0,88).

Recientemente, se han publicado resultados de buena tolerancia a panitumumab en pacientes que han hecho reacciones previas a cetuximab, aunque se carece de ensayos clínicos que confirmen estos resultados.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

▪ Precauciones:

Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o superior, o que se consideran intolerables, se debe interrumpir temporalmente la administración de Panitumumab hasta que hayan mejorado las reacciones (= grado 2). Cuando hayan mejorado a = grado 2, se reiniciará la administración al 50% de la dosis original. Si las reacciones no se vuelven a presentar, se puede proceder al escalado de la dosis en incrementos del 25% hasta alcanzar la dosis recomendada. Si no se resuelven las reacciones (hasta = grado 2) tras la suspensión de una o dos dosis de Panitumumab, o si las reacciones reaparecen o se vuelven intolerables cuando se administra un 50% de la dosis original, se debe interrumpir su uso de forma permanente.

No se recomienda el uso combinado con esquemas que contengan Irinotecan o FOLFIRI debido a la mayor incidencia de diarreas severas, así como en combinación con bevacizumab + quimioterapia por aumento de la incidencia de embolia pulmonar, infecciones principalmente dermatológicas, diarrea y deshidratación.

Se recomienda a los pacientes que limiten su exposición al sol y que tomen medidas de protección solar durante el tratamiento con Panitumumab y cuando experimenten reacciones cutáneas/toxicidades dermatológicas, ya que la luz solar puede exacerbar dichas reacciones.

Se debe monitorizar periódicamente a los pacientes (cada 2 semanas durante en tratamiento y a las 8 semanas una vez finalizado), para detectar hipomagnesemia e hipocalcemia asociada al tratamiento

▪ Contraindicaciones:

Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar (se ha observado posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de inhibidores de EGFR).

▪ Embarazo y Lactancia

Categoría C: Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria y por tanto, Panitumumab puede pasar de la madre al feto en desarrollo. Las mujeres en edad fértil deben usar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Panitumumab y durante los seis meses posteriores a la última dosis.

Debido a que la IgG humana se excreta en la leche, Panitumumab también podría ser excretado. Se desconoce en qué medida puede ser absorbido y el daño que produciría al niño tras su ingestión. Se recomienda que las mujeres interrumpan la lactancia durante el tratamiento con panitumumab y durante los tres meses posteriores a la última dosis.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Puede producirse a distintos niveles

- Almacenamiento: Conservar en nevera y proteger de la luz, es fotosensible
- Prescripción: Pueden producirse errores si no se obtienen correctamente los datos antropométricos del paciente, ya que la dosificación se realiza en relación al peso corporal.
- Elaboración de las dosificaciones: El volumen final de la solución depende de la dosis a administrar, la concentración final no debe exceder de los 10mg/mL.
- Administración: Debe realizarse mediante bomba de infusión y utilizando un filtro en línea con baja absorción a proteínas, debido a la posibilidad de aparición de partículas. Deben respetarse los tiempos de administración aconsejados, en función del volumen a administrar.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Panitumumab (Cálculos realizados para un peso de 70kg)

Coste tratamiento por ciclo = 420mg (1 vial de 100mg + 1 vial de 400mg) = 2.080,14€

(con máximo aprovechamiento de viales, serían 1.747,2€)

Coste tratamiento completo (considerando la duración media de tratamiento del ensayo clínico pivotal, hasta que se produce progresión tumoral, que fue de 8 semanas) = 2.080,14€ x 4 administraciones (cada 2 semanas) = 8.320,56€

(con máximo aprovechamiento de viales, serían 6.988,8€)

Cetuximab (Cálculos realizados para una s.c. de 1,7m², 70kg de peso y 1,75m de altura)

Coste tratamiento por ciclo

Dosis de carga: 400mg/m² = 680mg

Coste tratamiento de carga (7 viales de 100mg) = 1.399,93€ (con máximo aprovechamiento de los viales el coste sería de 1.360€)

Dosis de mantenimiento: 250mg/m² = 425mg

Coste tratamiento de mantenimiento (5 viales) = 999,95€ (Con máximo aprovechamiento de viales, serían 850€)

Coste tratamiento completo

Cálculo realizado en función de la duración media de tratamiento con Cetuximab en el ensayo clínico de Jonker DJ *et al.* que fue de 8,1 semanas

Dosis de carga (1.399,93€) + (999,95€ x 7 administraciones semanales) = 8.399,58€ (con máximo aprovechamiento de viales, sería 7.310€)

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	PANITUMUMAB	CETUXIMAB 100mg
Precio unitario (PVL+IVA)	416,14 € (100mg) 1.664,00 € (400mg)	199,99 €
Posología	6mg/kg cada 2 semanas	250mg/m ² semanal (Dosis carga 400mg/m ²)
Coste por ciclo	2.080,14 €	999,95 €
Coste tratamiento completo	8.320,56 €	8.399,58 €
Costes asociados	No valorados	No valorados
Coste global	8.320,56 € (6988,8 € con aprovechamiento máx. de viales)	8.399,58 € (7310€ con con aprovechamiento máx. de viales)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	referencia	79,02 €

El coste incremental respecto a la terapia de referencia: La diferencia de coste de Cetuximab con respecto a Panitumumab es de 79,02€ por tratamiento completo. Hay que tener en cuenta que no se han tenido en cuenta el posible aprovechamiento de los viales ni los costes asociados a la infusión.

Al no disponer de estudios comparativos de Panitumumab vs Cetuximab, no podemos calcular el Coste/eficacia incremental entre ambos.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La evidencia disponible en esta indicación se basa en un ensayo clínico en el que se compara el fármaco con la mejor terapia de soporte, y no existen estudios disponibles que comparen panitumumab vs cetuximab. En este ensayo clínico pivotal, la diferencia obtenida en cuanto a la mediana de supervivencia libre de progresión no es clínicamente relevante (5 días respecto MTS) y no se observa ningún efecto favorable en la supervivencia global u otras variables clínicas de eficacia relevantes, siendo la supervivencia global obtenida prácticamente igual a la obtenida con cetuximab más MTS (6,3 meses frente a 6,1 meses con cetuximab)

En la práctica habitual, cetuximab no se suele utilizar en monoterapia, sino combinado con esquemas de FOLFOX y FOLFIRI, siendo esta una indicación aprobada y en la que los parámetros de eficacia aumentan. Por otro lado, Panitumumab está autorizado por la EMEA para el tratamiento en monoterapia de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese el EGFR con KRAS no mutado, tras el fracaso de regímenes que contengan Fluoropirimidinas, Oxaliplatino e Irinotecán. No hay que olvidar que su aprobación por la EMEA es condicional a la espera de resultados que aporten una evidencia adicional en cuanto al efecto asociado a quimioterapia.

Con el mismo perfil que cetuximab, panitumumab da lugar a efectos secundarios en la mayoría de los pacientes, como son las reacciones cutáneas, en algunos casos de grado 3 o superior y diarrea. En el estudio de seguridad en cáncer colorrectal, todos los pacientes presentaron algún efecto adverso y en el 54% de los casos fueron de grado III. Se describieron 2 casos fatales y 8 graves asociados al tratamiento. No obstante, con panitumumab se ha observado una menor incidencia de reacciones infusionales, al ser un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, comparado con cetuximab.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

En caso que la CFT apruebe su inclusión en la GFT, la propuesta de posicionamiento de Panitumumab es la siguiente:

En monoterapia, como tercera línea de tratamiento en pacientes con CCRm que expresen el EGFR con KRAS no mutado, cuando:

- Se haya presentado una **reacción infusional grave a cetuximab.**
- Se presente **fracaso a los esquemas de quimioterapia estándares ya sea por fracaso terapéutico o por intolerancia**, por ejemplo, por diarrea severa a irinotecan o neuropatía severa a oxaliplatino, etc.)

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: octubre 2008. Disponible en:
2. Panitumumab. (Ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios).
3. Ficha técnica de Vectibix ®. Food and Drugs Administration (FDA). Acceso: octubre 2008.
4. Ficha técnica de Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: octubre 2008.
5. European Public Assessment Report for Vectibix®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion Vectibix ®.
6. Label and Approval History for Vectibix®. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluating and Research. Acceso: octubre 2008.
7. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
8. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:92–8.
9. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1626-34.
10. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann.Oncol.* 2007 May;18(5):963-964.
11. Heun J, Hohen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin.Colorectal Cancer.* 2007 May;6(7):529-531
12. Amado R, Wolf M, Freeman D, *et al.* Panitumumab efficacy and patient-reported outcomes in metastatic colorectal cancer patients with wild-type KRAS tumor status. Program and

abstracts of the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium (GCS); January 25-27, 2008; Orlando, Florida. Abstract #278.

13. Ruthann M. Giusti et al, FDA Review of a Panitumumab (Vectibix) Clinical Trial for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2009;14:000-000.

14. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2040-48.

15. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, *et al.* Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4914-21.

16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, V.2_ 2008, 2008. Acceso: octubre 2008. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf y Rectal Cancer, V.2_ 2008, 2008. Acceso: octubre 2008. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 30/03/09

Fecha de notificación:

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

El autor, Maribel Magaña Pintiado, declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas