



PANITUMUMAB

Carcinoma colorrectal metastásico

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Morales Meseguer
Fecha 16/06/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Panitumumab

Indicación clínica solicitada:

En la guía GINF remitida, se solicita el fármaco:

-En monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) con la proteína K-RAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (Ficha técnica).

En la guía GINF remitida, se propone el uso de panitumumab como monoterapia para:

-Tratamiento para pacientes con cáncer colorectal metastásico y K-RAS no mutado, en progresión a Oxaliplatino, Irinotecán y 5-fluorouracilo que hayan presentado una reacción infusional a Cetuximab, o en los que, por su comorbilidad, debamos minimizar el riesgo de reacción grave: cardiopatía, neumopatía, paciente anticoagulado, paciente frágil. También en esos pacientes con K-RAS no mutado, en progresión a quimioterapia, que no deseen, o en los que no contemplemos, por su fragilidad o comorbilidad, el tratamiento combinado del anticuerpo más quimioterapia. Ampliando éste último punto, aunque no cumple estrictamente la indicación, pacientes que rechacen quimioterapia, o en los que, por su fragilidad o comorbilidad, desestimemos de entrada el tratamiento con quimioterapia: pacientes con riesgo de efectos adversos graves por irinotecán, como los pacientes con enteritis rádica, hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepática o medular graves, o diarrea severa previa secundaria a irinotecán.

Autores / Revisores: Dra Nájera Pérez, Núria Sala Vilajosana. Servicio de Farmacia

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra M^a Teresa García

Servicio: Servicio Hematología y Oncología Médica

Justificación de la solicitud: La posibilidad de disponer de otro anticuerpo monoclonal (AcMo) frente a EGFR indicado en el tratamiento del cáncer colorectal metastásico (CCRM).



Éste último se diferencia del actual (Cetuximab, también AcMo frente a EGFR), en que es 100% humano, lo que le confiere mayor simplicidad posológica, un mejor perfil de seguridad y una semivida plasmática superior, según la bibliografía.

Fecha recepción de la solicitud: 25/05/09

Petición a título: Consenso + Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Panitumumab

Nombre comercial: Vectibix®

Laboratorio: Amgen

Grupo terapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC08

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: H (Uso Hospitalario)

Vía de registro: EMEA. Aprobación condicional, sujeto a los resultados de los siguientes estudios en curso: estudio 20050181¹¹ y estudio 20050203 (PRIME)¹⁰. Se solicitan datos confirmatorios del efecto con tumores con K-Ras no mutado, actualmente avalado por un análisis retrospectivo. También se espera evidencia adicional en cuanto al efecto asociado a la quimioterapia. EMEA revisará anualmente la nueva información disponible del fármaco.

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vectibix® vial 100mg/5ml (20mg/ml)	1 unidad	660251	416,13€
Vectibix® vial 400mg/20ml (20mg/ml)	1 unidad	660253	1664,00€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Introducción y mecanismo de acción

Recientemente, la EMEA ha aprobado dos anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer colorectal. Bevacizumab, que actúa como inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ha sido aprobado como primera línea para el tratamiento de CCm en combinación con quimioterapia basada en 5-Fluoruracilo¹. Cetuximab, que actúa como inhibidor del EGFR, está aprobado como CCm, con expresión del EGFR, con gen KRAS de tipo natural en combinación con quimioterapia o en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. El mecanismo de acción de cetuximab consiste en bloquear la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (*down-regulation*). El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias



citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC)².

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG₂ completamente humano, producido por la innovadora tecnología Xeno-Mouse[®], que se une con gran afinidad y especificidad al receptor del EGFR, tanto en células normales como tumorales (colon, mama, pulmón y cabeza-cuello), inhibiendo competitivamente la unión de éste a sus ligandos endógenos y evitando la autofosforilación del receptor inducida por estos^{3,4}. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis (en cetuximab, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo. Única diferencia de mecanismo de acción con panitumumab). En cáncer colorectal, la expresión del EGFR en la superficie de las células tumorales se ha observado hasta en el 80% de los tumores, presentando éstos peor pronóstico⁵.

El gen *KRAS* codifica una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen *KRAS* que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis. En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras del gen *KRAS*, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral. La mutación del gen *KRAS* se presenta en CCR con una prevalencia del 32 al 57%^{4,6}.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Panitumumab

EMA: en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con *KRAS* no mutado (*wild-type*), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán⁴ (Acceso: Junio 2009).

Aprobación condicional, sujeto a los resultados de los siguientes estudios en curso: estudio 20050181¹¹ y estudio 20050203 (PRIME)¹⁰. Se solicitan datos confirmatorios del efecto con tumores con K-Ras no mutado, actualmente avalado por un análisis retrospectivo. También se espera evidencia adicional en cuanto al efecto asociado a la quimioterapia. EMA revisará anualmente la nueva información disponible del fármaco.

FDA: Tratamiento, en monoterapia, del carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR, con progresión de la enfermedad tras regímenes de quimioterapia que contengan Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán⁶. (Acceso: Junio 2009).

Cetuximab (alternativa terapéutica)

EMA: para el tratamiento de pacientes con cáncer colorectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen *KRAS* de tipo natural:

- En combinación con quimioterapia.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:



- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica² (Acceso: Junio 2009).

4.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis recomendada de **Panitumumab** es de 6 mg/kg de peso corporal, cada 14 días.

Panitumumab se administra por vía intravenosa, diluyendo la dosis en 100 ml de cloruro sódico 0,9% (para dosis superiores a 1000 mg, diluir en 150 ml). La concentración de la solución no debe exceder los 10 mg/ml.

La duración de la perfusión es de 60 minutos (90 minutos si se administran dosis superiores a 1000 mg). La administración debe realizarse mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o un catéter permanente, utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 μm , dispuesto en línea para retención de posibles partículas.

Se recomienda lavar la vía con solución de cloruro sódico antes y después de la administración para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones intravenosas.

4.4 Farmacocinética

Panitumumab presenta una farmacocinética no lineal, modelo bicompartimental, tanto administrado en monoterapia como en combinación con quimioterapia, alcanzándose el estado de equilibrio tras la tercera administración (45 días) en un régimen de 6 mg/kg cada 14 días en perfusión de 1h de duración.

Su volumen de distribución es de 42 ml/kg, que se corresponde con el volumen plasmático. La semivida de eliminación de Panitumumab es aproximadamente de 7,5 días (entre 4 y 11 días) a la dosis establecida. Se degrada a péptidos y aminoácidos por el sistema retículo-endotelial, como otras IgG y también por internalización por el receptor. Su excreción es fundamentalmente renal.

Cetuximab (se menciona en la guía GINF presentada) alcanza el estado de equilibrio tras la tercera administración (21 días) en un régimen de 400mg/m² como dosis de carga y 250mg/m² las siguientes dosis. Su volumen de distribución es similar al volumen plasmático. La semivida de eliminación de Cetuximab es aproximadamente de 70-100 horas (entre 3 y 4 días) a la dosis establecida. Se degrada a péptidos y aminoácidos por el sistema retículo-endotelial, como otras IgG y también por internalización por el receptor. Su excreción es fundamentalmente renal.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En un análisis realizado para explorar los potenciales efectos de determinadas variables en la farmacocinética del Panitumumab, se observó que la edad, el sexo, la raza, la función renal o hepática (leve-moderada) y la intensidad de tinción de la membrana del EGFR (1+, 2+, 3+), en las células tumorales no influyen su farmacocinética. No hay experiencia en niños (ensayos realizados en pacientes entre 26 y 85 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® vial 100mg/5ml (20mg/ml) vial 400mg/20ml (20mg/ml)	Erbix® 2 vial 100mg/50ml (2mg/ml)
Posología	6mg/kg Administración cada 2 semanas	Dosis de carga: 400mg/m ² Dosis de mantenimiento: 250mg/m ² Administración semanal/bisemanal
Características diferenciales	-Anticuerpo monoclonal IgG ₂ completamente humanizado -No requiere premedicación -Menor incidencia de reacciones graves a la infusión	-Anticuerpo monoclonal quimérico IgG ₁ -Premedicación con un antihistamínico -Mayor incidencia de reacciones grado graves a la infusión

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

De **Panitumumab**, se dispone del informe EPAR³ de la EMEA (Diciembre 2008) y de la ficha técnica de la EMEA (Diciembre 2008). En ellos se valoran cinco estudios, el ensayo pivotal y una extensión de éste, y tres estudios de soporte:

- Ensayo pivotal⁷: estudio de 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 extensión⁸ 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 tratan con Panitumumab a los pacientes que sólo recibían cuidados de soporte del ensayo pivotal en los que hubiera progresión de la enfermedad en la primera revisión (ocho semanas).
- Los otros tres estudios valorados¹⁹⁻²¹ son ensayos en fase II, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo en los que se evalúa seguridad y eficacia de Panitumumab en monoterapia en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que han fracasado al tratamiento estándar³. 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.

Reanálisis:

Amado RG, *et al*⁹ reanalizan los resultados del ensayo clínico pivotal a raíz de la identificación del marcador biológico *KRAS* mutado como predictor de ausencia de respuesta al tratamiento, para seleccionar a los pacientes candidatos a obtener beneficio del tratamiento.

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



5.2.a. Resultados de los ensayos clínicos

- Ensayo pivotal:

Tabla 1. 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 (MTS) vs. MTS. 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 $\geq 65\text{mg/m}^2/\text{semana}$) y Oxaliplatino ($\geq 30\text{mg/m}^2/\text{semana}$),
- 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, $\geq 1\%$, por inmunohistoquímica (tras la modificación del protocolo, en el protocolo inicial debía ser $\geq 10\%$).

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.
- Administración de quimioterapia distinta de los regímenes especificados para Fluoropirimidinas (o Raltitrexed), Irinotecan u Oxaliplatino para cáncer colorrectal.

***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.

Tipo de análisis: ITT

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

Tratamiento grupo activo: **Panitumumab 6mg/Kg cada 2 semanas** (no se administra premedicación) + **MTS** 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.

Variables evaluadas:

- Respuesta tumoral objetiva, mediante revisión central radiológica ciega basada en criterios RECIST modificados. Se valora en las semanas 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48 y posteriormente cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad.
- Supervivencia global (SG). Se determina cada 3 meses hasta los 48 meses. Se midió como tiempo desde la randomización hasta la muerte.
- Supervivencia libre de progresión (SLP). Se definió como el tiempo desde el día de la randomización hasta la fecha de progresión radiológica o muerte.
- Variables de seguridad. Incluyen la incidencia de reacciones adversas, reacciones a la infusión y formación de anticuerpos anti-panitumumab.

Seguimiento: la mediana fue de 72 semanas (52 a 113).

Resultados



<i>VARIABLES EVALUADAS EN EL ESTUDIO</i>	PANITUMUMAB + MTS n= 231	MTS 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 (3,1-10,6)	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

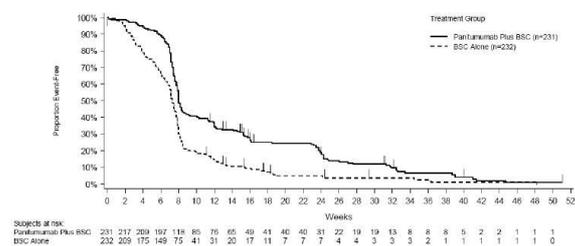


Fig1: Curvas de SLP de ambos brazos del estudio

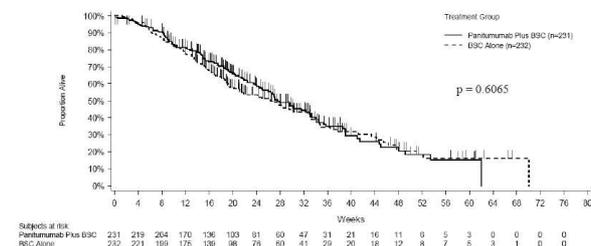


Fig2: Curvas de SG de ambos brazos del estudio



- Ensayo de extensión:

Tabla 2. 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 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 estudios

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) + **MTS**

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
- 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

Seguimiento: la mediana fue de 61 semanas (18 a 103) La mediana de infusiones por paciente fue 5 (1-29)

Resultados

<i>Variables evaluadas en el estudio</i>	PANITUMUMAB + MTS n= 176
Resultado principal	
Incidencia de reacciones adversas grado 3 (%)	16
Incidencia de reacciones adversas grado 4 (%)	2
Pacientes que interrumpieron el tratamiento por reacciones cutáneas adversas relacionadas con panitumumab (%)	4
Mediana de tiempo hasta la aparición de la 1ª toxicidad cutánea (días)	14 (0-72)
Hipomagnesemia (%)	29
Hipocalcemia (%)	14
Toxicidad ocular (%)	15
Reacciones a la infusión gado 3 ó 4 (%)	0
Formación de anticuerpos (%) (n= 71)	4,2 (1,4 % en bioensayo)
Resultados secundarios de interés	
Supervivencia global mediana (meses)	6,3 (5,1-6,8)
SLP mediana (semanas)	9,4 (8,0-13,4)
Respuesta completa (%)	0,6
Respuesta parcial (%)	11
Mediana de tiempo hasta la respuesta	8 (7-25)
Mediana de duración de la respuesta (semanas)	16 (8-35)
Enfermedad estable (%)	33



- Reanálisis:

Tabla 3. Amado RG, *et al.* Wild-type *KRAS* is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1626-34.

Diseño: Pacientes del EC pivotal (Van Cutsem E, *et al.* *J Clin Oncol* 2007) con muestras disponibles para el análisis de mutaciones del gen *KRAS* (92%). Un 40% de los pacientes en el grupo activo y un 46% de los pacientes en el grupo control presentaron *KRAS* mutado. El objetivo principal del análisis de biomarcadores es examinar si el efecto de Panitumumab + MTS vs. MTS en las variables analizadas en el EC pivotal difiere entre los pacientes cuyos tumores contienen *KRAS* mutado frente a los pacientes cuyos tumores presentan la forma no mutada del gen.

Nº de pacientes: 427

Resultados Wild-type *KRAS*

Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB + MTS n= 124	MTS n= 119	HR	p	NNT
Resultado principal					
SLP mediana (semanas)	12,3	7,3	0,45 (0,34-0,59)	p<0.0001	-
Resultados secundarios					
SG mediana (meses)	n.d.	n.d.	0,99	ns	-
Respuesta objetiva (%)	17 (11-25)	0	(0,75-1,29)		
Mediana de tiempo hasta la respuesta	7,9 (7,0-15,6)	-			
Mediana de duración de la respuesta (semanas)	19,7 (7,9-88,7)	-			
Enfermedad estable (%)	34	12	RAR: 22		

Resultados mutant *KRAS*

Variables evaluadas en el estudio	PANITUMUMAB + MTS n= 84	MTS n= 100	HR	p	NNT
Resultado principal					
SLP mediana (semanas)	7,4	7,3	0,99 (0,73-1,36)	ns	-
Resultados secundarios					
SG mediana (meses)	n.d.	n.d.	1,02 (0,75-1,39)	ns	-
Respuesta objetiva (%)	0	0			
Mediana de tiempo hasta la respuesta	-	-			
Mediana de duración de la respuesta	-	-			
Enfermedad estable (%)	12	8	RAR: 4		

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 <i>KRAS</i> n= 91	PANITUMUMAB mutant <i>KRAS</i> n= 77	HR	p	NNT
Resultado principal					
SLP mediana (semanas)	16,4	7,9	0,32 (0,22-0,45)		-
Resultados secundarios					
SG mediana (meses)	6,8	4,5	0,65 (0,47-0,9)		
Respuesta objetiva (%)	22 (14-32)	0	RAR: 22		

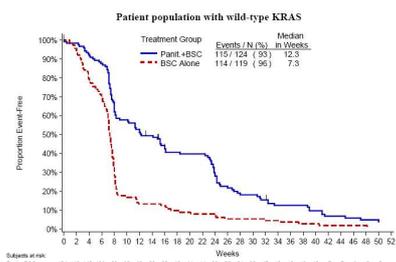


Fig1: Curvas de SLP de *KRAS* no mutado

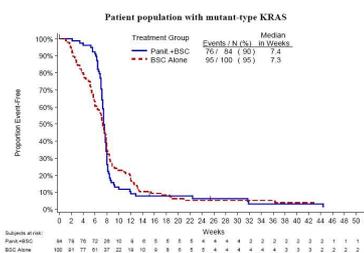


Fig2: Curvas de SLP de *KRAS* mutado del estudio



- Aprobación condicional de la indicación de panitumumab por parte de la EMEA, sujeto a los resultados de los siguientes estudios pendientes de finalizar:

Tabla 4. ESTUDIO PRIME o 20050203 Referencia: Siena S 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 citológicamente, 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, 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 citológicamente 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

En el ensayo pivotal (tabla 1), las características basales fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes randomizados a Panitumumab más el mejor tratamiento soporte, tenían menos metástasis hepáticas (77% vs 84%) y mejor ECOG score: ECOG 0: 46% vs 34% y ECOG 1: 41% vs. 50%.

Un 76% de los pacientes del grupo control recibió Panitumumab en el estudio cruzado (tabla 2) 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, debido a que la primera valoración estaba programada para la semana 8. En más del 50% de los pacientes de ambos grupos la enfermedad progresó antes de la valoración en la primera visita programada, cuya fecha de programación estuvo relacionada con una infraestimación de la gravedad de la población a tratar. En el cálculo del tamaño muestral se estimó que la SLP en el grupo control sería de 2,5 meses y en el ensayo clínico (EC) ha sido



inferior (1,83 meses). Esto hace que el EC tenga menos sensibilidad para detectar diferencias que si se hubiese incluido una visita más temprana.

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 (MTS) podían recibir posteriormente Panitumumab dificultando la interpretación de los datos de supervivencia.

La diferencia de medianas de SLP es muy reducida (5 días) (HR=0,54), estadísticamente significativo, pero es una variable intermedia y se debe valorar en función de variables finales, como SG, en la que no ha mostrado mejora en el estudio pivotal. Según el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) es controvertido evaluar la eficacia con la SLP ya que el aumento de ésta no implica un aumento de SG. De hecho, en la primera valoración realizada por el CHMP se consideró que la relación beneficio/riesgo no era favorable y se denegó la autorización de comercialización. En la reevaluación y después de la identificación de la mutación de KRAS como factor predictivo de no respuesta al fármaco, se autoriza su comercialización bajo la obligación de confirmación de KRAS no mutado para la selección de enfermos candidatos al tratamiento con este fármaco.

En el estudio posterior de Amado RG *et al.* (tabla 3) existen diferencias en el ECOG y en el número de líneas de tratamiento previo entre el grupo de KRAS no mutado y KRAS mutado. Se trata de un análisis no previsto inicialmente por lo que hará falta esperar a los estudios solicitados por la EMEA.

5.3 Resultados de ensayos clínicos de alternativas terapéuticas

La alternativa disponible a panitumumab es cetuximab. La eficacia de Cetuximab en monoterapia se evaluó en el estudio de Jonker DJ *et al.*¹², un fase III abierto y multicéntrico. Los pacientes (n=572) se clasificaron según ECOG y centro de tratamiento y se randomizaron (1:1) para recibir cetuximab y MTS hasta progresión, toxicidad inaceptable, empeoramiento de los síntomas o muerte vs MTS.

La variable principal del estudio fue la SG media (meses) siendo 6,1 meses en el grupo con tratamiento activo y de 4,6 meses en el grupo de MTS (p=0,005)

De forma análoga al caso de panitumumab, Karapetics CS *et al.*¹³ con los pacientes del estudio anterior, del cual disponía muestras para la determinación de mutaciones KRAS (69% de los pacientes), analizó la influencia de la presencia de mutaciones en el KRAS en las variables estudiadas por Jonker DJ *et al.* La ausencia de mutaciones del KRAS, condiciona la respuesta del fármaco, como en panitumumab.

Carmen J. Allegra. Milburn Jessup *et al.*¹⁷ publican una opinión clínica provisional (Provisional Clinical Opinión (PCO)) realizada por la ASCO (American Society of Clinical Oncology) acerca del test de KRAS a realizar en pacientes con posible tratamiento EGFR. Realizan una revisión sobre estudios fase II y fase III de panitumumab y cetuximab usados en monoterapia o combinados con quimioterapia, comentados anteriormente. De éstos se extrae dos conceptos:



una consistente correlación entre la presencia del KRAS mutado y una falta de respuesta en la terapia de anti-EGFR en CCm y una evidencia de mejora de la respuesta tumoral, SLP y/o SG en pacientes con CCm tratados con estos AcMo que no tengan KRAS mutado. Hacen hincapié en que estos aspectos están o bien actualmente en ensayos clínicos o bien no hay suficiente información para pronunciar una opinión en el presente. En esta PCO también se abarca los tests para detectar las mutaciones de KRAS.

Antonio Jimeno, *et al.*¹⁸ revisa los datos clínicos disponibles, discutiendo las potenciales implicaciones para el desarrollo futuro de fármacos para cáncer colorectal y los aspectos sobre el test de KRAS. Hace referencia en que aún no se dispone de un test validado para la determinación de KRAS mutado o no. También remarca que en pacientes con KRAS mutado, los cuáles no deben recibir terapia anti-EGFR, se les debe transmitir que los regímenes de quimioterapia actual son activos y que se intenta mejorar el riesgo beneficio para ellos.

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

Se carecen de estudios comparativos de Panitumumab vs Cetuximab, de manera se debe realizar una comparación indirecta de los ensayos clínicos 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 SG, siendo la media de 6,1(panitumumab) vs 4,6(MTS) (HR= 0,77) así como de SLP, 1,9 vs 1,8 (HR=0,68), no obstante en el estudio de pivotal de Panitumumab sólo nos asegura un incremento significativo de la SLP (HR=0,54), pero no de la SG (HR=1).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

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

Según datos agrupados de los ensayos presentados a la EMEA (n=920) de panitumumab en monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron:

- Reacciones cutáneas ($\geq 90\%$ pac.): eritema (64% pac), exantema acneiforme (52% pac), picor (49% pac),... En el grupo de MTS, la incidencia global no fue superior al 9%.
- Reacciones a la infusión: De cualquier grado: 1-3% panitumumab vs 15-21% cetuximab; De grado III-IV: 0-1% panitumumab vs 3-5% cetuximab.
- Diarrea: 21% pacientes del grupo de panitumumab (8% relacionada con el fármaco) vs 11% en el MTS
- Hipomagnesemia: 36% pacientes con panitumumab (2% grado III) vs 1% pacientes de MTS. Comparando con datos de cetuximab+MTS, se obtuvieron 5% grado III y 1% grado IV.
- Éxitos: Un 15% de los pacientes tratados con panitumumab mueren durante el tratamiento o antes de los 30 días de inicio del ensayo. En un 13% de los pacientes, las muertes son



atribuibles a la progresión de la enfermedad. Dos muertes se pudieron asociar a panitumumab (embolia pulmonar e infarto agudo de miocardio (IAM)). Ocho pacientes presentaron efectos adversos potencialmente mortales relacionados con el fármaco: 1 caso de IAM, 3 hipomagnesemias, 1 insuficiencia renal aguda, 2 embolias pulmonares y 1 acné y eritema.

6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

- El espectro de reacciones adversas de panitumumab y su intensidad son muy similares a cetuximab, Se debe destacar que panitumumab da lugar a menos reacciones infusionales: grado I y II, 3,2% y 19,7%, respectivamente; grado III y grado IV, 0,04% y 3,2%, respectivamente.
- Entre pacientes del grupo de panitumumab, la SLP fue superior en aquellos pacientes con reacciones cutáneas de grado II a IV (86% pacientes) vs grado I (14%).
- Se han publicado resultados de buena tolerancia al panitumumab en pacientes con reacciones adversas previas a cetuximab¹⁴⁻¹⁶, pero faltan ensayos clínicos que confirmen estos resultados.

6.3. Precauciones especiales de empleo

-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 (\leq grado 2). Cuando hayan mejorado a \leq 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 \leq 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. Se recomienda que los pacientes utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol durante el tratamiento con Panitumumab y cuando experimenten reacciones cutáneas/toxicidades dermatológicas, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas. 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: No se recomienda el uso concomitante de Panitumumab con IFL (aumento de la incidencia de diarrea grave) o con combinaciones de Bevacizumab y quimioterapia (se ha observado un incremento en la mortalidad (estudio PACCE)). Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar (se ha observado posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial con el uso de inhibidores de EGFR).

-Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Este medicamento contiene 3,45,mg (0,150 mmoles) de sodio/mL de concentrado, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.



-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.

7. AREA ECONOMICA

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

Tabla 6. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Panitumumab Vial 20mg/ml 20ml 100mg Vial 20mg/ml 5ml 400mg	Cetuximab 5mg/ml 20ml Vial 5mg/ml 20ml
Precio unitario (PVL+IVA)	416,13€ 1664,00€	199,9€
Posología	6mg/Kg/dos semanas	Dosis inicial: 400 mg/m ² Dosis mantenimiento: 250mg/m ² semanal o 500mg/m ² quincenal
Coste día*	2080,13€	dosis inicial: 1599,2€ Dosis posteriores: 999.5€
Coste tratamiento primer mes.	4160,26€	4597,7€
Coste tratamiento completo**	8320,52€	8595,7€
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	275,18€

*Supondremos paciente estándar de 70 Kg de peso y 1,75 m de altura. Superficie corporal 1,8 m².

** En el estudio de Van Cutsem E et al⁶ hasta progresión tumoral transcurren 8 semanas, son las que se han tenido en cuenta para el cálculo del coste del tratamiento completo.

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: La diferencia de coste de cetuximab con respecto a panitumumab es de 275,18€, debido a la dosis de carga de cetuximab. Si la terapia farmacológica fuera a largo plazo, el mayor coste recaería sobre panitumumab.

Restaría en el análisis de costes directos la administración del tratamiento a hospital de día y la preparación en el servicio de farmacia. En un principio, la diferencia vendría dada por la diferente frecuencia de administración de los dos fármacos, quincenal en panitumumab y semanal en cetuximab. En nuestro hospital, éste último también se administra quincenalmente.



8.- AREA DE CONCLUSIONES.

La evidencia disponible para esta indicación se basa en un ensayo clínico en el que se compara el fármaco con la mejor terapia de soporte, la diferencia obtenida en cuanto a la mediana de SLP no es clínicamente relevante (5 días respecto MTS) y no se observa ningún efecto favorable en la SG.

No existen estudios disponibles que comparen panitumumab vs cetuximab, siendo la alternativa actualmente disponible.

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. Se recuerda que la aprobación por la EMEA es condicional a la espera de resultados que aporten una evidencia adicional en cuanto al efecto asociado a quimioterapia.

Con un perfil similar 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, especialmente graves, al ser un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, comparado con cetuximab, quimérico aunque este hecho no está demostrado en ensayos comparativos.

Panitumumab podría ser una alternativa para pacientes que no toleren cetuximab por reacciones infusionales pese al uso de premedicación, valorando cuidadosamente el balance beneficio/riesgo y tomando las precauciones oportunas, a falta de nuevos ensayos clínicos que aporten mayor evidencia científica.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Avastin®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: Junio 2009. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582es.pdf>
2. Ficha técnica de Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: Junio 2009. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>
3. Discusión Científica de Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: Junio 2009. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-en6.pdf>
4. Ficha técnica de Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: Junio 2009. Disponible en:



<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-es.pdf>

5. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008. 134(5):1296-310
6. Ficha técnica de Vectibix®. Food and Drug Administration (FDA). Acceso: Junio 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/125147s0000lbl.pdf
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;25:1658-64
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, Seina S, Freeman JD, *et al.* Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy un patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008, 26(10):1626-34
10. Siena S, Tabernero 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. *J. Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 4034
11. 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. *J. Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 4064
12. 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; 357:2040-2048
13. Karapetis CS, *et al.* K-RAS mutations and Benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17):1757-65
14. 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.
15. 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.
16. Asmis TR, Shah MA, Haviland D. Panitumumab with or without chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Safety and unusual activity, even following progression on cetuximab. *ASCOGI 2008 Abstract 484*.
17. Carmen J. Allegra. Milburn Jessup, Mark R. Somerfield, Stanley R. Hamilton, Elizabeth H. Hammond *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. 27; 2091-2096
18. Antonio Jimeno, Wells A. Messersmith, Fred R. Hirsch, Wilbur A. Franklin, S.Gail Eckhardt. KRAS Mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol*. 2009. 27; 1130-1136
19. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):980-8.
20. A Phase 2 Multicenter Single Arm Clinical Trial of ABX-EGF Monotherapy in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Following Treatment With Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin Chemotherapy. *Clinical Trial ongoing*



<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00083616>

21. A Phase 2 Multicenter Single Arm Clinical Trial of ABX-EGF Monotherapy in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Whose Tumors Express Low or Negative EGFr Levels of Immunohistochemistry Following Treatment With Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin Chemotherapy. Clinical Trial ongoing

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089635>

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 26/06/2009
16/06/2009

Fecha de notificación:

“Decisión adoptada por la CFyT” :

B.2: Inclusión con condiciones de uso. Indicación: Igual a la de ficha técnica, pero para pacientes que hayan presentado reacciones adversas a cetuximab.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

Abreviatura	Significado
AcMo	Anticuerpo monoclonal
CCm	Cáncer colorectal metastático
CCR	Cáncer colorectal
EC	Ensayo clínico
EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
GINF	Guía para la valoración de Inclusión de Nuevos Fármacos
HR	Hazard Ratio
MTS	Mejor Terapia de Soporte
PCO	Opinión Clínica Provisional
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión