

Panitumumab

Tractament de càncer de colon o recte metastàtic per fracàs a quimioteràpia estàndard
Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 13/11/2008 Codi 26/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXXX

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de càncer colon o recte metastàtic (CCRM) en tercera línia en aquells pacients que expressin el receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) i amb KRAS no mutat, quan siguin refractaris a règims de quimioteràpia estàndard i desenvolupin reaccions d'hipersensibilitat al cetuximab.

Data recepció de la sol·licitud: Abril 2008

Autors: Miriam Maroto, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Panitumumab

Nom comercial: Vectibix®

Laboratori: Amgen Europe B.V.

Grup terapèutic Denominació: Agents antineoplàsics, anticossos monoclonals
Codi ATC: L01XC08

Via d'administració: Via intravenosa

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Taula I

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Vial 20 mg/mL amb 100 mg en 5 mL	1	660251	429,52
Vial 20 mg/mL amb 400 mg en 20 mL	1	660253	1.664,00

3.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

En els països occidentals, el càncer de colon o recte (CCR) ocupa el tercer lloc en incidència darrera del càncer de pulmó en l'home i de mama en la dona, suposant aprox. el 10-15% de tots els tumors. Aproximadament, un 20-40% dels pacients presenten metastasi. La taxa de supervivència millora amb la detecció precoç de la malaltia, però menys d'un 40% dels CCR es diagnostiquen quan encara són tumors localitzats.

El tractament actual del CCR es basa en esquemes quimioteràpics de 5-fluorouracil (5-FU)/folinat càlcic, combinat amb irinotecan en bolus (FOLFIRI) o infusió (IFL), oxaliplatí (FOLFOX), capecitabina, bevacizumab o cetuximab.

El receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) es troba sobreexpressat en un 25-77% dels tumors del CCR i s'associa a un pitjor pronòstic, amb una major resistència a la quimioteràpia. Posteriorment, s'ha vist que la mutació de l'oncogen KRAS (32-57% dels pacients amb CCRM en les cèl·lules tumorals, estimula el creixement del tumor i s'associa amb una resistència a les teràpies anti-EGFR.

Panitumumab és el primer anticòs monoclonal recombinant 100% humà (IgG2), que s'uneix al EGFR, i bloqueja la unió dels lligands, inhibint així l'activació, la proliferació, el creixement tumoral i induint l'apoptosis. Actualment, seria una alternativa a l'ús de cetuximab, però amb algunes diferències (Taula II).

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

Tant la FDA (Setembre 2006) com l'EMA (Desembre 2007) i l'AEMPS (Juliol 2008) han aprovat panitumumab per al tractament en monoteràpia del CCRm que expressi EGFR amb KRAS no mutat, refractaris a quimioteràpia estàndard basada en 5-fluorouracil/leucovorín, irinotecan o oxaliplatí. L'aprovació de l'EMA és condicional, a l'espera dels resultats de dos assaigs per avaluar la relació possible entre la mutació del gen KRAS i l'eficàcia de panitumumab.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi recomanada és 6 mg/kg cada 2 setmanes. Abans d'administrar, s'ha de diluir en SF 0,9%, fins aconseguir una concentració final ≤ 10 mg/mL. Administrar en infusió intravenosa en 60 minuts amb bomba d'infusió emprant un filtre de baixa retenció proteica (0,2 o 0,22 μ m). Si la dosi > 1000 mg, administrar en 90 minuts¹.

3.4 Farmacocinètica

Farmacocinètica lineal amb dosis >2 mg/kg. Administrat a dosis recomanada per fitxa tècnica té una semivida d'eliminació de 7,5 dies (4 a 11 dies). L'estadi d'equilibri estacionari s'arriba després d'administrar aprox. 3 dosis (45 dies) de panitumumab.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Existeixen múltiples esquemes quimioteràpics possibles per al tractament del CCRm. Cal mencionar alguns dels més freqüents, com l'esquema FOLFIRI o FOLFOX. També existeixen aquests esquemes combinats amb bevacizumab o cetuximab.

La taula següent compara panitumumab amb cetuximab, ambdós anticòssos amb les mateixes indicacions aprovades per l'EMA.

Taula II. Característiques diferencials dels fàrmacs anti-EGFR

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	Cetuximab (Erbix [®]) ²	Panitumumab (Vectibix [®]) ¹
Presentació	Vial 100 mg	Vial 100 i 400 mg
Tipus d'anticòs	Quimèric (34% ratolí- 66% humà)	Humà (100% humà)
Semivida d'eliminació (dies)	$\approx 3-4$	$\approx 4-11$
Dosi de càrrega i temps perfusió	400 mg/m ² en 120 minuts	No necessita
Dosi de manteniment	250 mg/m ² cada 7 dies en 60 minuts	6 mg/kg cada 14 dies en 60 minuts (si es tolera bé, es pot adm. en 30 min.)
Característiques diferencials	- Monitoritzar durant la perfusió i durant 1h mínim després de finalitzar aquesta - Administrar antihistamítics i corticoides abans de la primera administració	- No cal monitoritzar durant el tractament, ni després - No cal pretractament abans de la infusió - Pauta d'administració més simple, disminuint la càrrega assistencial hospitalària

Actualment, es disposa d'un mètode analític validat (Mostra: teixit biopsiat de colon o recte; Mètode determinació: PCR a temps real; Cost: 150 €/determinació), per detectar mutacions en el gen KRAS. Això permet fer una selecció acurada dels pacients amb KRAS no mutat candidats a respondre al tractament amb anti-EGFR³.

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada. Resultats

L'assaig **pivotal** considerat per l'EMEA (informe EPAR)⁴ és un assaig clínic fase III obert, multicèntric, aleatoritzat (ratio 1:1). Es van incloure 463 pacients amb CCRm amb expressió de EGFR $\geq 1\%$ i amb fracàs a FOLFOX/FOLFIRI, que van ser aleatoritzats a rebre 6 mg/kg de panitumumab cada 14 dies més el millor tractament de suport (MTS : definit com les millors cures paliatives excloent agents antineoplàstics)(n=231) o bé només MTS (n=232), fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. Els pacients del grup MTS que van progressar, van rebre posteriorment panitumumab a igual dosi que l'altre braç de tractament⁵. Posteriorment, es va fer una extensió d'aquest assaig per avaluar els resultats segons si els pacients presentaven mutacions o no en el gen KRAS³ (Taula III)

Taula III: resultats clínics de l'assaig pivotal i extensió per avaluar Panitumumab

Grups de tractament						
	Tots els pacients		KRAS no mutat (salvatge)		KRAS mutat	
	Panitumumab + MTS	Només MTS	Panitumumab + MTS	Només MTS	Panitumumab + MTS	Només MTS
nº pacients	231	232	124	119	84	100
Resultat principal						
SLP, mitjana (setmanes)	8*	7,3*	12,3**	7,3**	7,4***	7,3***
Resultats secundaris						
Taxa de resposta parcial a l'any, nº pacients (%)	22 (10)	0 (0)	21 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Supervivència global	No diferències estadísticament significatives en els dos grups de tractament, ni per subgrups de KRAS, degut a que 176/232 pacients del grup MTS van rebre panitumumab en el protocol creuat					

MTS: millor tractament de suport

SLP: supervivència lliure de progressió

* Diferències estadísticament significatives: *Hazard ratio* = 0,54; IC 95% ;0,44 a 0,66; p <0,0001

**Diferències estadísticament significatives: *Hazard ratio* = 0,45; IC 95%, 0,34 a 0,59; p<0,0001

*** Sense diferències estadísticament significatives: *Hazard ratio* = 0,99; IC 95%, 0,73 a 1,36; p>0,05

4.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- La diferència en la SLP entre els dos braços de tractament és de 5 dies. El resultat és estadísticament significatiu, però clínicament de dubtosa rellevància. En l'anàlisi posterior per subgrups de població, la mitjana de SLP en pacients amb KRAS salvatge va ser 12,3 set. versus 7,3 en pacients amb KRAS mutat (**). Tot i que només es disposa d'aquest assaig on s'avaluen els pacients segons mutacions de KRAS, l'EMEA ha considerat adient la seva aprovació per pacients amb KRAS no mutat, però de forma condicional a l'espera de més resultats per establir aquesta hipòtesis (veure apartat 3.2)
Segons el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMEA, és controvertit avaluar l'eficàcia amb SLP, ja que no implica sempre un augment de la supervivència global.

- En el braç de panitumumab + MTS es va veure una disminució de la progressió tumoral del 46% respecte els pacients que van rebre només MTS(*). A les 8 setmanes de l'inici de l'assaig, havia un 49% pacients sense progressió en el grup de panitumumab, comparat amb un 30% en els pacients amb MTS ($p < 0,0001$).
- Durant el seguiment de l'estudi (sense especificar la durada), el 52% dels pacients van morir en el grup de panitumumab + MTS, respecte a un 56% del grup MTS. La majoria de morts es van donar durant els 6 primers mesos de tractament (resultats sense significació estadística). Les dades són de difícil interpretació, ja que molts dels pacients (176/232) del grup MTS van rebre panitumumab quan el càncer va progressar.
- En els pacients del grup MTS que van rebre posteriorment panitumumab (176/232 pacients), la mitjana de la supervivència global va ser 6,3 mesos. Encara que metodològicament no és correcte la comparació indirecta, l'estudi de Jonker et al.⁶ té un disseny comparable al de panitumumab amb dos braços de tractament (Cetuximab + MTS (n=288) i MTS (n=285)), on la supervivència global amb cetuximab + MTS va ser 6,1 mesos i 4,6 amb MTS.
- En quant a l'estudi de Cunningham⁷, el braç de pacients tractats en monoteràpia amb cetuximab (després del fracàs al règim amb irinotecan), van presentar una resposta parcial del 10,8% i un control de la malaltia del 32,4% (amb panitumumab es va observar un control de la malaltia del 37%).
- Panitumumab, en primera línia de tractament, combinat amb esquemes d'irinotecan (IFL i FOLFIRI) mostra una SLP (mitjana) superior que en monoteràpia⁸. La SLP va ser 5,6 set. combinat amb IFL, 10,9 set. amb FOLFIRI vs 8 set. en monoteràpia (pacients amb creuament de l'assaig pivotal), però s'ha vist una incidència de diarrea grau III i IV de 58% vs 25% quan es combina panitumumab amb esquemes d'irinotecan. Aquesta combinació no està aprovada.
- L'assaig PACCE⁹ avaluava panitumumab combinat amb bevacizumab + oxaliplatí o irinotecan en primera línia de tractament. Es va interrompre abans de temps, ja que la SLP i supervivència global eren inferior en el grup de tractament amb panitumumab.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- **La Revue Prescrire (França):** "El tractament amb panitumumab no augmenta de manera rellevant la supervivència global, ni la supervivència lliure de progressió en malalts amb CCRm que han fracassat a quimioteràpia amb 5-fluorouracil/leucovorín, irinotecan o oxaliplatí . A més a més, igual que cetuximab, el panitumumab provoca efectes adversos greus en gairebé tots els pacients: toxicitat epitelial i reaccions d'hipersensibilitat"¹⁰.

- **Australian Prescriber (Austràlia):** " encara que el benefici sembla escàs, panitumumab ofereix una opció més per aquells pacients que no responen al tractament de quimioteràpia estàndard. No se sap quines millores pot presentar respecte a cetuximab, ja que no hi ha estudis comparatius entre aquests ant-EGFR"¹¹.

- **The Medical Letter (EEUU):** "Com el cetuximab, la toxicitat cutània, que és bastant severa, succeeix en gairebé tots els pacients tractats amb panitumumab"¹².

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Segons dades agrupades dels assaigs presentats a l'EMEA (n=920) de panitumumab en monoteràpia, les reaccions adverses més freqüents descrites van ser:

Reaccions cutànies ($\geq 90\%$ pac.): eritema (64% pac.), exantema acneiforme (52% pac.), picor (49%), eritema (49%), erupció (38%), etc. El 10% d'aquestes reaccions van ser greus (grau ≥ 3), i la resta lleus o moderades. En el grup MTS, la incidència global no va ser superior al 9%, sent d'un 0-2% si es considera cada reacció per separat.

Reaccions a la infusió: De qualsevol grau: 1-3% panitumumab versus 15-21% cetuximab; De grau III-IV: 0-1% panitumumab versus 3-5% cetuximab.

Diarrea: 21% pacients en el grup de panitumumab (8% relacionada amb el fàrmac), versus 11% en el grup MTS.

Hipomagnesèmia: 36% pacients amb panitumumab (2% grau III) enfront 1% pacients que van rebre MTS. Comparant amb les dades de cetuximab + MTS (resultats preliminars de l'assaig NCIC CO.17), s'han vist un 5% de grau III i un 1% grau IV.

Èxitus: Un 15% dels malalts tractats amb panitumumab moren durant el tractament o abans dels 30 dies de l'inici de l'assaig. En un 13% dels pacients, les morts són atribuïbles a la progressió de la malaltia. Dues morts es van poder associar amb panitumumab: una mort per embòlia pulmonar i l'altra per infart de miocardi.

Vuit pacients van presentar efectes adversos potencialment mortals relacionats amb panitumumab: 1 cas d'infart agut de miocardi, 3 hipomagnesèmia, 1 insuficiència renal aguda, 2 embòlies pulmonars i 1 acne i eritema.

5.2. Seguretat. Assaigs Clínics comparatius

- L'espectre i intensitat de toxicitat de panitumumab són molt similars a cetuximab⁶. Cal destacar que panitumumab dona lloc a menys reaccions infusionals: grau I i II (panitumumab: 3,2%; cetuximab: 19,7%); grau III i IV (panitumumab: 0,04%; cetuximab: 3,2%). També s'ha vist amb cetuximab un risc d'hipocàlcemia i hipomagnèsèmia de grau III superior (panitumumab: hipocàlcèmia 0,3%, hipomagnèsèmia: 2% enfront cetuximab: hipocàlcèmia 21%, hipomagnèsèmia: 5%)
- Entre els pacients del grup de panitumumab, la SLP va ser major en aquells pacients amb reaccions cutànies de grau II a IV (86% pacients) vs grau I (14%), amb un HR 0,62 (IC 95% 0,44 a 0,88).
- Recentment, s'han publicat resultats de bona tolerància al panitumumab en pacients que han fet reaccions prèvies a cetuximab¹³⁻¹⁵, però falten assaigs clínics que confirmin aquests resultats.

5.3. Fonts secundàries sobre seguretat

L'EMEA ha aprovat panitumumab amb "aprovació condicional" (veure apartat 3.2)

5.4. Precaucions d'ús en casos especials

Pacients pediàtrics i adolescents: No hi ha experiència. No es recomana l'ús.

Pacients geriàtrics: No cal ajustar la dosi.

Pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica: No hi ha experiència. No es recomana l'ús.

Embaràs: Categoria C. No es recomana l'ús, ja que no hi han dades suficients. Administrar només si és estrictament necessari. Les dones en estat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius durant el tractament i fins a 6 mesos posteriors a l'última dosi.

Lactància: Es desconeix si panitumumab s'excreta en la llet, però se sap que les IgG sí s'excreten. Es recomana no donar el pit durant el tractament i fins als 3 mesos de l'última dosi.

Contraindicacions:

–Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

– Pacients amb neumonitis intersticial o fibrosi pulmonar.

Interaccions:

- Evitar combinació amb esquemes IFL i FOLFIRI per major incidència de diarrees severes i amb bevacizumab + quimioteràpia per augment de la incidència d'embòlia pulmonar, infeccions (principalment dermatològiques), diarrea i deshidratació.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament/dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Es realitza l'avaluació econòmica comparant panitumumab en monoteràpia enfront a cetuximab en monoteràpia (indicació aprovada, però sense ús a la pràctica clínica) i cetuximab en combinació amb FOLFIRI cada catorze dies, que és un dels esquemes del tractament del CCRm més emprats al nostre centre.

Taula IV: Estimació del cost mensual de tractament de panitumumab i cetuximab

Comparació del cost del tractament complet amb anticossos monoclonals anti-EGFR			
	Panitumumab	Cetuximab	Esquema FOLFIRI (Irinotecan, àcid folínic i 5-fluorouracil)
Preu vial (PVL+IVA)	429,52 € vial 100 mg 1664,00 € vial 400 mg	212,22 € vial 100 mg	Irinotecan 100 mg 57,75€ Folinat càlcic 300 mg 10,5 € Fluoro Uracil 250 mg 0,53€ Fluoro Uracil 5000 mg 10,5 €
Posologia segons fitxa tècnica*	Dosi de càrrega: no cal Dosi de manteniment: 6 mg/kg cada 14 dies (≈ 420 mg)	Dosi de càrrega: 400 mg/m ² (≈ 720 mg) Dosi de manteniment: 250 mg/m ² cada 7 dies (≈ 450 mg)	Irinotecan: 180 mg/m ² Àcid folínic: 400 mg/m ² 5-FU: 400 + 600mg/m ² Esquema cada 14 dies
Número de vials necessaris per cycle	1 vial de 100 mg i 1 vial de 400 mg	Dosi de càrrega: 8 vials 100 mg Dosi de manteniment: 5 vials de 100 mg	---
Cost dosi de càrrega	----	1.697,76 €	---
Cost mensual dosi de manteniment**	4.187,04 €	Primer mes: 4.881,06 € Mesos següents: 4.244,40 €	---
Cost visita hospital de dia ***	426,12 €	852,24 €	---
Cost mensual del tractament	≈ 4.613 €	Primer mes: ≈ 5.733 € Mesos següents: ≈ 5.097 €	209,15 €/cycle (2 cicles al mes: 418,3 €)

Cost mensual diferencial de panitumumab respecte a:	Panitumumab vs Cetuximab monoteràpia:	Panitumumab vs Cetuximab + FOLFIRI:
	Primer mes: - 1.120 € Mesos següents: - 484 €	Primer mes: - 1.538 € Mesos següents: - 902 €
<p>* Considerant pacient: de: Pes = 70 kg; Alçada = 1,70 m; Superfície corporal (calculada per fórmula Dubois-Dubois, Gehan y George, Haycock i Mosteller) ≈ 1,8 m²</p> <p>** No es té en compte el cost de la determinació del gen KRAS (test TheraScreen) (150 €/pacient), ja que encara que s'ha dissenyat per a l'adm. de panitumumab , s'ha començat a emprar posteriorment també per al cetuximab. Tampoc el preu de la premedicació en el cas de cetuximab, donat que es considera irrellevant.</p> <p>*** Cost per sessió d'hospital de dia, segons dades internes del centre (Nov. 2008) : 213,06 €</p>		

Cost diferencial respecte a cetuximab: segons les dades de la taula IV, l'ús de panitumumab pot suposar un estalvi aproximat d'un 10% sobre el cost mensual si s'administra cetuximab en monoteràpia (dosis de manteniment) o arribar fins a un 19% si es combina amb l'esquema FOLFIRI. Aquesta diferència observada es deu principalment al número d'administracions de panitumumab en l'hospital de dia (2 administracions al mes en front de 4 de cetuximab).

S'estima que durant un any seran tractats en el nostre hospital un total de 5 pacients amb el nou fàrmac. L'estalvi anual per a l'hospital serà variable, en funció de la durada de tractament dels pacients amb panitumumab. No hi ha dades de la durada de la seva eficàcia, quantificada com a supervivència lliure de progressió, quan s'utilitza després de la pauta de cetuximab

7.- ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Per els malalts afectes de CCRm amb fracàs a dos règims de quimioteràpia previs i sense avaluar l'estat mutacional del gen KRAS, afegir panitumumab més MTS no augmenta de manera important el temps lliure de progressió (5 dies respecte MTS), i la supervivència global és pràcticament igual a cetuximab més MTS (6,3 mesos amb panitumumab enfront 6,1 mesos amb cetuximab).

Cal dir que cetuximab en monoteràpia no és el tractament habitual, i es sol emprar amb esquemes de FOLFOX i FOLFIRI, on els paràmetres d'eficàcia augmenten.

Amb el mateix perfil que cetuximab, panitumumab dona lloc a efectes adversos en la majoria dels pacients, en alguns casos greus, com són la toxicitat dèrmica, picor i diarrea.

Panitumumab es posicionaria com a tercera línia de tractament en pacients amb CCRm que expressin el EGFR amb KRAS no mutat, quan:

- Es presenti fracàs als anteriors esquemes de quimioteràpia estàndards (per exemple: diarrea severa a irinotecan, neuropatia severa a oxaliplatí, etc.)
- Tingui lloc una reacció infusional greu a cetuximab.
- Estigui contraindicada la combinació cetuximab més irinotecan, per exemple per malaltia intestinal obstructiva crònica i obstrucció intestinal, insuficiència greu de la medul·la òssia, etc.
- Per decisió personal (el propi pacient rebutgi el tractament amb quimioteràpia) o facultativa (pacients fràgils on no sigui aconsellable administrar QT).

8.- BIBLIOGRAFIA

- (1) Vectibix[®] (panitumumab). Fitxa tècnica. Laboratori Amgen [consulta 22.10.2008].
- (2) Erbitux[®] (cetuximab). Fitxa tècnica. Laboratori Merck KGaA [consulta 22.10.2008].
- (3) 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 Apr 1;26(10):1626-1634.
- (4) Vectibix[®]. European Public Assessment Report (EPAR). DCI: panitumumab. EMEA H/C/741; (Rev.1), 2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-es1.pdf> [consultat el 22-10-2008].
- (5) 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 May 1;25(13):1658-1664.
- (6) 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 Nov 15;357(20):2040-2048.
- (7) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.* 2004 Jul 22;351(4):337-345.
- (8) Hecht JR, Posey J, Tchekmedyan S. Panitumumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (IFL) or FOLFIRI for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:237. .
- (9) ClinicalTrials.gov Web site. PACCE: Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation Study. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00115765>. Accés 3 Novembre, 2008.
- (10) Panitumumab (Vectibix[®]). Cancer colorectal métastasé: ne pas aggraver les malades!. *La revue Prescrire.* 2008; 28(301): 817.
- (11) "Panitumumab" Australian Prescriber. Site www.australianprescriber.com . Consulta 31.10.2008.
- (12) Panitumumab (Vectibix) for metastatic colorectal cancer. *Med.Lett.Drugs Ther.* 2007 Apr 23;49(1259):35-36.
- (13) 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.
- (14) Heun J, Holen 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.
- (15) 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.*