

PANITUMUMAB

Càncer colorectal metastàtic

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 26/03/2009

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'EVALUACIÓ:

Justificació de la sol.licitud: Nova indicació inclosa en la Guia Terapèutica de l'ICO

PER AL TRACTAMENT MÈDIC I RADIOTERÀPIC DEL CÀNCER COLORECTAL

Dins de la guia, en el tractament de la malaltia metastàsica, s'han diferenciat 3 situacions:

- A) Metàstasis hepàtiques resecable
 - B) Metàstasis irresecables però potencialment resecables
 - C) Metàstasis no resecables
 - D) I en aquesta guia s'inclou la utilització de panitumumab en
- C) Metàstasis no resecables

Si Pacients KRAS *wild-type* sinó han rebut cetuximab en línees prèvies :

3a línia: **cetuximab-irinotecan** setmanal (IA)

Si contraindicació o intolerància a irinotecan (incloent els casos de carcinomatosi peritoneal): **cetuximab monoteràpia** (IIB)

Pacients al·lèrgics a cetuximab o si contraindicació o intolerància a irinotecan: **panitumumab monoteràpia** (IIB)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Panitumumab

Nom comercial: Vectibix®

Laboratori: Amgen

Grup terapèutic: Agents antineoplàsics. Anticòs monoclonal Codi ATC:L01XC07

Via d' administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

Presentacions i preu

VECTIBIX® vial 20 mg/mL 5 mL	1 unitat	CN:6602515	PVP + IVA : 402,07€	PVL + IVA: 355,38 €
VECTIBIX® vial 20 mg/mL 10 mL	1 unitat	CN:6602539	PVP + IVA : 1370,5€	PVL + IVA: 1323,80€
VECTIBIX® vial 20 mg/mL 20 mL	1 unitat	CN:6602522	PVP + IVA : 1370,5€	PVL + IVA: 1323,80€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Panitumumab és un anticòs monoclonal IgG₂ totalment humà que s'uneix amb gran afinitat i especificitat al receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR), inhibint competitivament la unió d'aquest als seus lligands endògens evitant així l'activació, creixement, migració, proliferació i transformació cel·lulars.

El EGFR es troba en teixits epitelials normals i sobreexpressat en multitud de cèlules tumorals. En el cas del càncer colo-rectal (CCR), es troba sobreexpressat en un 25-77% dels casos i s'associa a un pitjor pronòstic. També s'ha constatat que la mutació de l'oncogen KRAS estimula el creixement tumoral i s'associa amb una resistència a les teràpies anti-EFGR.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

La FDA (setembre 2006), la EMEA (desembre 2007) i l'AEMPS (juliol 2008) han aprovat el fàrmac per al tractament en monoteràpia del càncer colo-rectal metastàtic (CCRm) que expressi EGFR i KRAS *wild-type*, després del fracàs a quimioteràpia amb 5-fluorouracil (5-FU), irinotecà (CPT-11) o oxaliplatí.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosis de panitumumab és de 6 mg/kg cada dos setmanes. Cal diluir-lo en SF 0,9% fins a una concentració final inferior a 10 mg/mL. Es recomana un temps d'infusió de 60 minuts per a les dosis inferiors a 1000 mg i de 90 minuts per a les més altes i cal administrar-lo mitjançant una bomba utilitzant un filtre de 0,2-0,22 µm de baixa retenció protèica per a la retenció de possibles partícules. Es recomana el rentat de la vía amb SF 0,9% abans i després de l'administració.

4.4 Farmacocinètica.

Panitumumab presenta una farmacocinètica no-lineal i segueix un comportament bicompartimental. Té un volum de distribució de 42 mL/kg, que correspon al volum plasmàtic. La seva semivida d'eliminació és de 7,5 dies (4 a 11 dies). L'estadi d'equilibri estacionari s'assoleix després de la tercera administració en el règim que descriu la seva fitxa tècnica. Es degrada a pèptids i aminoàcids per el sistema reticle-endotelial i s'excreta principalment per vía renal.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments disponibles en aquesta indicació.

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Panitumumab	Cetuximab
Presentació	Vectibix® 20mg/mL	Erbix® 2 mg/mL
Posologia	6mg/kg cada 14 dies en 60 minuts	Dosis de càrrega: 400mg/m ² en 2 hores Dosis de manteniment: 250mg/m ² /7 dies en 60 minuts
Característiques diferencials	Anticòs monoclonal IgG ₂ humanitzat No requereix monitorització del malalt No cal premedicació Pauta d'administració més simple, amb menys càrrega de treball.	Anticòs monoclonal quimèric IgG ₁ Monitoritzar al malalt durant la infusió i almenys 1 h després Cal administrar un antihistamínic com a premedicació Major incidència de reaccions a la infusió

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.

L'assaig pivotal recollit al *European Public Assessment Report (EPAR)* de la EMEA és un fase III, obert, multicèntric aleatoritzat. Comprèn 463 pacients amb CCRm amb expressió EGFR≥1% i fracàs a tractament quimioteràpic previ amb esquemes amb oxaliplatí o irinotecà. Es varen aleatoritzar a rebre panitumumab 6 mg/kg/14 dies i el millor tractament de suport (MTS) o només MTS fins a progressió o toxicitat inacceptable. Els malalts del grup MTS que varen progressar van passar a rebre panitumumab, com el grup de tractament. Finalment, es varen evaluar els resultats segons la mutació o no mutació de l'oncogen KRAS en els pacients en un estudi d'extensió.

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.

Disseny: Assaig clínic fase III, obert, multicèntric, randomizat (ratio 1:1), estratificat segons ECOG (0-1 vs. 2) i localització geogràfica.

Grups de tractament: panitumumab + MTS vs. MTS. Els malalts d'aquest braç que progresen poden rebre panitumumab en l'estudi d'extensió.

Nº de pacients: 463

Criteris de inclusió:

- Malalts ≥ 18 anys amb diagnòstic d'adenocarcinoma colo-rectal metastàtic.
- Progressió de la malaltia documentada, dins dels sis mesos posteriors a l'administració de 5-FU, CPT-11 i oxaliplatí.
- ECOG de 0 a 2.
- 2 o 3 línies prèvies de quimioteràpia.
- Tinció positiva de l'EGFR, $\geq 1\%$, per immunohistoquímica (inicialment havia de ser $\geq 10\%$).

Criteris d'exclusió:

- Metàstasis cerebrals simptomàtiques.
- Pneumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.
- Radioteràpia o quimioteràpia en els 30 dies previs a la inclusió.
- Tractament previ amb altres anti-EGFR.
- Tractament previ amb anticossos amb semivida prolongada (p. ex. Bevacizumab) en els tres mesos previs a la inclusió.
- Tractament previ experimental o amb molècules petites o amb semivida curta (<1 setmana) en els 30 dies previs.
- Quimioteràpia diferent a la especificada (o Raltitrexed).

Anàlisi: ITT

Variables evaluadas:

- *Resposta tumoral objectiva*, mitjançant revisió radiològica cega en base a criteris RECIST modificat, en les setmanes 8, 12, 16, 24, 32, 40 y 48 y posteriorment cada 12 setmanes fins a progressió.

- *Supervivència global (SG)*, determinada cada tres mesos fins als 48 mesos. Es va mesurar com temps desde la randomització fins a la mort.

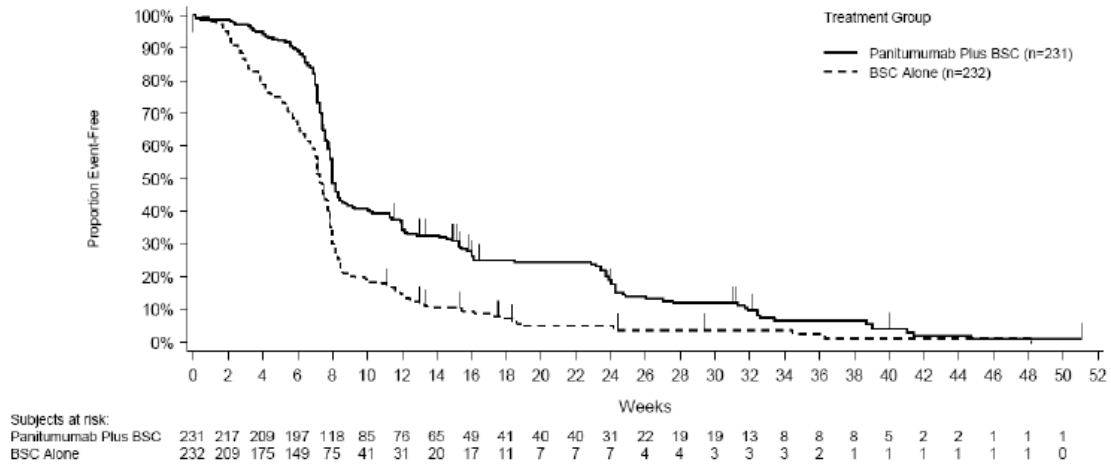
- *Supervivència lliure de progressió (SLP)*, com el temps desde el dia de la randomització fins a la progressió documentada o mort.

- *Variables de seguretat*. Inclouen la incidència de reaccions adverses, reaccions a la infusió i formació d'anticossos anti-panitumumab.

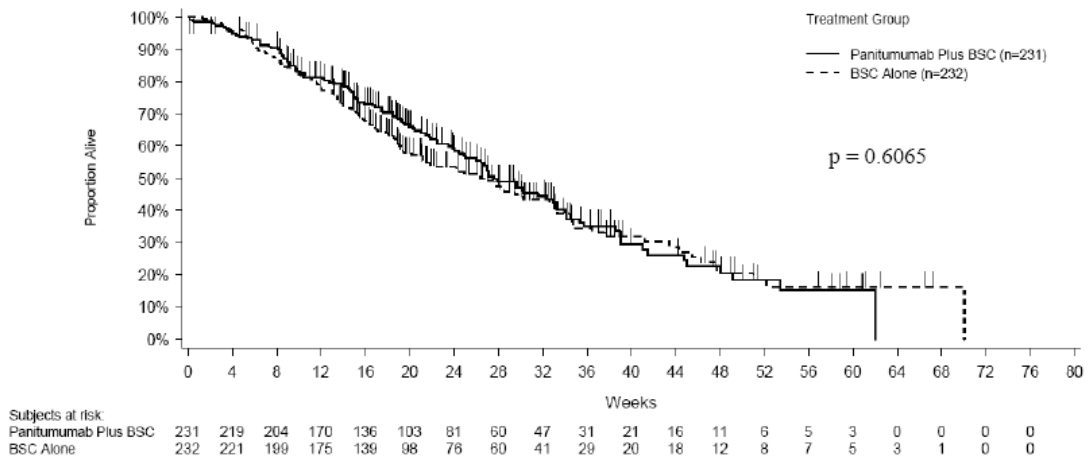
Seguiment: la mitjana va ser de 72 setmanes (52 a 113).

Resultats

<i>Variables evaluadas a l' estudi</i>	Panitumumab + MTS n= 231	MTS n= 232	MTS	p	NNT
Principal					
SLP mitjana (setmanes)	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 (setmanes)	13,8	8,5			N.P.
Secundaries					
SG mitjana (mesos)	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
Resposta objectiva (%)	10	0	10	<0,0001	10
Mitjana fins a resposta (setmanes)	7,9 (6,7-15,6)	-			
Mitjana de durada de la resposta (semanas)	17 (7,9-76,7)	-			
Estabilització de la malaltia (%)	27	10	17		6



Corba de SLP en els dos grups de l'estudi



Corba de SG en els dos grups de l'estudi

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.

Disseny: Assaig d'extensió, obert, amb un sol grup, multicèntric.

Nº de malalts: 176

Criteris d'inclusió:

- Malalts en el grup de MTS de l'assaig pivotal amb progressió documentada.
- Menys de 3 mesos entre la darrera valoració i l'inclusió a l'assaig d'extensió.
- ECOG de 0 a 2

Criteris d'exclusió:

- Quimioteràpia, radioteràpia o participació en un altre assaig durant l'interval de temps entre la darrera valoració a l'assaig pivotal i la inclusió en l'estudi d'extensió.
- Infart de miocardi, pneumonitis intersticial o fibrosis pulmonar durant l'interval de temps entre els dos estudis.

Tractament: Panitumumab 6 mg/kg/14 dies i MTS fins a progressió o toxicitat inacceptable.

Variabls estudiades:

- SG
- SLP
- Resposta tumoral objectiva mitjançant valoració radiogràfica basada en criteris RECIST modificats cada 2 mesos.
- Temps i durada de la resposta
- Durada de la estabilització de la malaltia
- Variabls de seguretat: incidència de reaccions adverses grau III i IV, efectes adversos relacionats amb el tractament, toxicitat dèrmica, reaccions a la infusió i formació d'anticossos anti-panitumumab.

Seguiment: la mitjana va ser de 61 setmanes (18 a 103)

La mitjana de cicles de tractament per malalt va ser 5 (1-29)

"

Resultats

Variabls evaluades	PANITUMUMAB + MTS n= 176
Principals	
Incidència de reaccions adverses grau III (%)	16
Incidència de reacciones adversas grau IV (%)	2
Pacients que varen interrompre el tractament per reaccions dèrmiques relacionades amb el fàrmac (%)	4
Mitjana de temps fins a l'aparició de la 1a toxicitat dèrmica (dies)	14 (0-72)
Hipomagnesèmia (%)	29
Hipocalcèmia (%)	14
Toxicitat ocular (%)	15
Reaccions a l'infusió grau III o IV (%)	0
Formació d'anticossos (%) (n= 71)	4,2 (1,4 % per bioassaig)
Secundaris	
SG mitjana (mesos)	6,3 (5,1-6,8)
SLP mitjana (setmanes)	9,4 (8,0-13,4)
Resposta completa (%)	0,6
Resposta parcial (%)	11
Mitjana de temps fins a la resposta (setmanes)	8 (7-25)
Mitjana de duració de la resposta (setmanes)	16 (8-35)
Estabilització de la malaltia (%)	33

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.

Disseny: Malalts de l'assaig clínic pivotal amb mostres disponibles per a la determinació de mutacions del gen KRAS (92% dels pacients). Un 40% dels pacients del braç actiu i el 46% del grup control varen presentar mutacions del KRAS. La finalitat d'aquest estudi va ser determinar la influència de la mutació o no mutació del KRAS en les variables estudiades a l'assaig clínic pivotal.

Nº de pacients: 427

Resultats KRAS no mutat

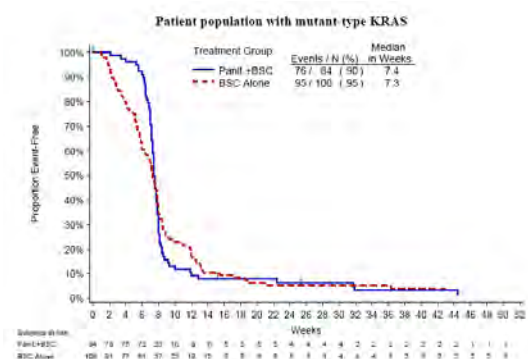
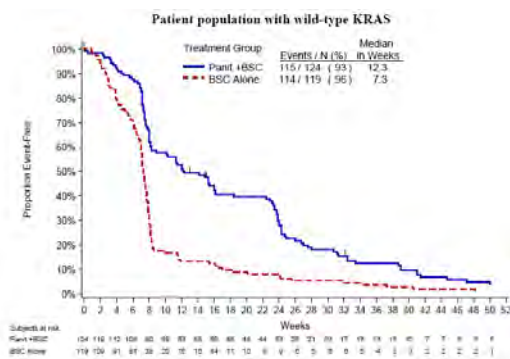
<i>Variables evaluades</i>	PANITUMUMAB + MTS n= 124	MTS n= 119	HR	p	NNT
Principal					
SLP mitjana (setmanes)	12,3	7,3	0,45 (0,34-0,59)	P<0.0001	-
Secundaries					
SG mitjana (mesos)	n.d.	n.d.	0,99 (0,75-1,29)	ns	-
Resposta objectiva (%)	17 (11-25)	0			
Mitjana de temp fins resposta (setma.)	7,9 (7,0-15,6)	-			
Durada mitjana de la resposta (setma.)	19,7 (7,9-88,7)	-			
Estabilització de la malaltia (%)	34	12	RAR: 22		

Resultats KRAS mutat

<i>Variables evaluades</i>	PANITUMUMAB + MTS n= 84	MTS n= 100	HR	p	NNT
Principal					
SLP mitjana (setmanes)	7,4	7,3	0,99 (0,73-1,36)	ns	-
Secundaries					
SG mitjana (mesos)	n.d.	n.d.	1,02 (0,75-1,39)	ns	-
Resposta objectiva (%)	0	0			
Mitjana de temps fins a resposta (setm)	-	-			
Mitjana de durada de la resposta (setm.)	-	-			
Estabilització de la malaltia (%)	12	8	RAR: 4		

Resultats per als malalts inclosos en l'estudi d'extensió amb postres disponibles per a l'estudi de mutacions del KRAS

<i>Variables evaluades</i>	PANITUMUMAB KRAS no mutat n= 91	PANITUMUMAB KRAS mutat n= 77	HR	p	NNT
Principal					
SLP mitjana (setmanes)	16,4	7,9	0,32 (0,22-0,45)		-
Secundaries					
SG mitjana (mesos)	6,8	4,5	0,65 (0,47-0,9)		-
Resposta objectiva (%)	22 (14-32)	0	RAR: 22		



Corbes de SLP en els dos grups de l'assaig pivotal segons la presència o absència de KRAS mutat.

5.2. Evaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Les característiques basals dels pacients varen ser similars en els dos grups. No obstant, els malalts del grup de panitumumab + MTS presentaven menys metàstasis hepàtiques (77% vs. 84%) i millor ECOG score: ECOG 0 46% vs. 34% i ECOG 1 41% vs. 50%

Els malalts inclosos en el grup control varen tenir una major taxa de visites no programades (59% vs. 36%) per lo que en aquest grup es va poder detectar abans la progressió degut a la valoració de la progressió, segons el protocol de l'estudi, era cada vuit setmanes. En més del 50% dels malalts de tots dos grups, la malaltia va progressar abans de la primera valoració programada. Segurament en el disseny es va infravalorar la gravetat dels pacients candidats a ser inclosos a l'estudi; pel càlcul del tamany de la mostra es va estimar una SLP per al grup control de 2,5 mesos i realment va ser menor, d'1,83 mesos. Això fa que l'estudi tingui menys sensibilitat per detectar diferències que si s'hagués programat una visita més aviat.

L'estudi pivotal no té un disseny per a demostrar diferències en la SG degut a que els malalts del grup control que progressaren podien posteriorment rebre panitumumab, fet que dificulta la interpretació de les dades de supervivència.

La diferència en la SLP entre els dos braços de tractament és de 5 dies, estadísticament significativa però cal tenir en compte que és una variable intermitja i que cal valorar en funció de variables finals, com SG, en la que no s'ha demostrat milloria en l'estudi pivotal. Segons el Comitè de Medicaments d'Us Humà (CHMP) és controvertit avaluar l'eficàcia amb la SLP ja que l'augment d'aquesta no implica un augment en la SG. De fet, en la primera valoració feta pel CHMP es va considerar que la relació benefici/risc no era favorable i es denegà l'autorització per a la seva comercialització. En la reevaluació i després de la identificació de la mutació de KRAS com a factor predictiu de no resposta al fàrmac, s'autoritza la seva comercialització sota la obligació de confirmació de KRAS no mutat per a la selecció de malalts candidats a tractament amb el fàrmac.

En l'estudi posterior de Amado RG *et al.* hi han diferències en l'ECOG i en el número de línies de tractament previ entre el grup de KRAS no mutat i KRAS mutat. Es tracta d'un anàlisi no previst inicialment per lo que caldrà esperar als estudis sol.licitats per l'EMEA.

5.3 Resultats d'assajos clínics d'alternatives terapèutiques

L'alternativa disponible a panitumumab és cetuximab. L'eficàcia de Cetuximab en monoteràpia es va evaluar a l'estudi de Jonker DJ *et al.*, un fase III obert i multicèntric on els pacients (n=572) es varen estratificar segons ECOG i centre de tractament i es randomitzaren (1:1) a rebre cetuximab i MTS fins a progressió, toxicitat inacceptable, empitjorament dels símptomes o mort vs. MTS.

La variable principal de l'estudi va ser la SG mitjana (mesos) que va ser de 6,1 mesos en el grup de tractament actiu i de 4,6 mesos en el grup de MTS (p=0,005).

De manera anàloga al cas del panitumumab, Karapetis CS *et al.*, amb els pacients de l'estudi de Jonker DJ *et al.* que disposaven de mostres per a la determinació de mutacions del KRAS (69% dels pacients) va analitzar la influència de la presència de mutacions en el KRAS en les variables estudiades per Jonker DJ *et al.* La ausència de mutacions en el KRAS condiciona la resposta al fàrmac (veure informe tècnic CFT ICO 15/9/2008).

5.4 Evaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats dels assajos de les alternatives terapèutiques

L'anàlisi posterior de Karapetis CS *et al.* no estava previst inicialment per lo que caldria plantejar nous estudis per confirmar definitivament els resultats. Tot i això, sembla raonable utilitzar la no mutació del KRAS com a biomarcador de resposta al tractament.

5.5 Eficàcia comparada entre les alternatives

Tot i que metodològicament no és correcta la comparació indirecta, la manca d'estudis comparatius entre panitumumab i cetuximab ens porta a comparar els dos estudis pivotals davant la MTS. Els resultats del grup de MTS són diferents en els dos estudis (SG mitjana de 6 mesos en l'estudi de panitumumab i 4,6 mesos en l'estudi de cetuximab) per lo que sembla que els resultats dels grups de tractament no puguin comparar-se entre sí per manca d'homogeneïtat en les poblacions. En l'estudi pivotal de cetuximab sí que es demostra un augment significatiu de la SG mentre que en l'estudi de panitumumab només es demostra un augment significatiu de la SLP.

6. EVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat)

Segons les dades dels assajos de panitumumab evaluats per l'EMEA (1304 pacients), les reaccions adverses més freqüents varen ser:

Reaccions cutànies (>90% dels malalts): eritema (64%), exantema acneïforme (52%), picor (49%), erupció (38%). El 10% d'aquestes varen ser greus (grau III o IV). En els malalts del grup de MTS varen ser <9%.

Hipomagnesèmia (36% dels malalts)

Diarrea (21% dels pacients): en el grup de MTS, va aparèixer en un 11% dels pacients.

Reaccions relacionades amb la infusió (1-3% dels pacients): per cetuximab s'han descrit en un 15-21% dels pacients.

S'han comunicat dos casos de mort relacionada amb el fàrmac (una per embòlia pulmonar i l'altre per infart de miocardi) i vuit malalts varen presentar efectes potencialment mortals (infart agut de miocardi, hipomagnesèmia, insuficiència renal aguda, embòlia pulmonar i acné/eritema).

Les reaccions cutànies són característiques dels fàrmacs anti-EFGR i la seva aparició es correlaciona amb la seva eficàcia clínica. El 75% dels pacients en els que es va haver de suspendre el tractament o reduir la dosi per efectes dermatològics va poder, posteriorment tractar-se amb la dosi inicial.

Els antecedents o signes de pneumonitis intersticial o fibrosis pulmonar varen ser motiu d'exclusió dels assajos ja que s'ha observat la possibilitat de pneumonitis intersticial amb la utilització de fàrmacs anti-EFGR.

L'aparició d'anticossos anti-panitumumab durant el tractament és baixa i no s'ha observat cap relació entre la l'aparició d'aquests i la eficàcia i seguretat del fàrmac.

6.2 Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions: En cas de reaccions dermatològiques greus (>III) cal suspendre temporalment el tractament. Una vegada resoltes (grau \leq II), es reiniciarà el tractament al 50% de la dosi i si es tolera, podrà augmentar-se la dosi en intervals del 25%. Si no es resolen les reaccions o si aquestes reapareixen a dosis del 50% de la dosi original, cal suspendre el tractament de manera definitiva. Cal recomanar als pacients la utilització de protectors solars i limitar la exposició al sol ja que la llum solar pot empitjorar les reaccions cutànies.

Cal monitoritzar magnesi i calç cada 2 setmanes (i a les 8 setmanes de finalitzat el tractament) per detectar possibles hipomagnesèmies i hipocalcèmies.

Contraindicacions: No es recomana l'ús concomitant amb IFL (augment de la incidència de diarrea greu) o en combinació amb bevacizumab y quimioteràpia (augment de la mortalitat). També s'ha contraindicat el seu ús en pacients amb pneumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

Embaràs i lactància: Categoria C de la FDA. Les IgG travessen la barrera placentària per lo que les dones en edat fèrtil hauràn d'utilitzar mètodes anticonceptius durant el tractament i fins als sis mesos de finalitzat. Les IgG s'excreten amb la llet materna per lo que es recomana no donar el pit durant el tractament i fins als tres mesos de finalitzat.

7. ÀREA ECONÒMICA

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

Panitumumab: (per a un pes de 70 kg)

Cost/cicle = 420 mg (1 vial de 100mg + 1 vial de 400mg) = 2.080,14 €

Cost tractament complet: Segons l'estudi pivotal, 8 setmanes fins a la progressió (4 administracions) = 2.080,14 € x 4 cicles = 8.320,56 €

Cetuximab: (per a una superfície corporal de 1,7 m²)

Dosi de càrrega: 400mg/m² = 680 mg

Cost (7 vials de 100mg) = 1.399,93 €

Dosi de manteniment: 250mg/m² setmanal = 425 mg

Cost (5 vials) = 999,95 €

Cost tractament complet: Segons l'estudi pivotal, 8,1 setmanes fins a la progressió = dosi de càrrega (1.399,93€) + [999,95€ x 7 cicles setmanals] = 8.399,58 €

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	PANITUMUMAB	CETUXIMAB 100mg
Preu unitari (PVL+IVA)	416,14 € (100mg) 1.664,00 € (400mg)	199,99 €
Posologia	6mg/kg cada 2 semanas	250mg/m ² semanal (Dosis carga 400mg/m ²)
Cost/cicle	2.080,14 €	999,95 €
Cost tractament complet	8.320,56 €	8.399,58 €
Cost total	8.320,56 €	8.399,58 €
Coste incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència	-79,02 €	-----

El cost incremental amb els costos directes dels fàrmacs de panitumumab respecte a la teràpia

de referència es de -79,02 € per tractament complert. Restaria en l'anàlisi els costos directes de l'administració del tractament a hospital de dia i la preparació al servei de farmàcia. La diferència vindria definida per una freqüència d'administració de cetuximab setmanal versus quinzenal en el cas de panitumumab.

7.2 Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Degut a la manca d'estudis comparatius entre panitumumab i cetuximab, no podem calcular el cost eficàcia incremental entre tots dos fàrmacs.

9. BIBLIOGRAFIA.

-Fitxa tècnica Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: març 2009.:

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

-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 ®. Accés: març 2009.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-en6.pdf>

-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(13):1658-1664.

-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;19:92-98.

-Amado RG, *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1626-1634.

-Jonker DJ, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.

-Karapetis CS, *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757-65.

- Fitxa tècnica Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: març 2009.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>

- Informe Tècnic cetuximab. Comissió farmacoterapèutica ICO, 15/9/2008

- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net