

PANITUMUMAB vs CETUXIMAB

Càncer colorectal metastàtic (CCRM)

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 17/02/2010

Informe complementari dels realitzats en la indicació de CCRM de cetuximab (10/2004 i 9/2008) i panitumumab (3/2009).

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC

Fàrmac: Panitumumab/Cetuximab

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

Justificació de la sol.licitud:

La realització d'aquest informe tècnic es basa en les següents raons:

1. Acords reunió del 18/6/2010 de Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi a l'ICO on s'indica

"Definició de medicaments homòlegs (MH) i negociació amb la indústria farmacèutica segons els fàrmacs proposats i amb aprovació prèvia de la Comissió Farmacoterapèutica i/o dels grups de treball de ICOPraxis"

2. Noves evidències:

El passat mes de novembre es publiquen a *Journal of Clinical Oncology* dos estudis de Panitumumab en combinació. Un en combinació amb FOLFOX4 en primera línia de tractament del Càncer Colorectal metastàtic (CCRM) i el segon en combinació amb FOLFIRI en segona línia de tractament del CCRM.

Segons l'editorial apareguda a la mateixa revista, sembla ser que panitumumab i cetuximab són igualment efectius i intercanviables en la pràctica clínica i per tant, es podrien considerar homòlegs.

3. Inclusió a la ICOPraxis de c. colorectal de cetuximab i panitumumab en malaltia metastàsica en malalts amb KRAs de tipus natural

Dins de la ICOPraxis pel tractament mèdic i radioteràpic del càncer de colon, en el tractament de la malaltia metastàsica, s'han diferenciat tres situacions:

- A) Metàstasis hepàtiques resecables
- B) Metàstasis irreseccables però potencialment resecables
- C) Metàstasis no resecables

I s'inclou la utilització de cetuximab en les situacions B) i C) i panitumomab en C).

B) METÀSTASIS IRRESECCABLES PERÒ POTENCIALMENT RESECCABLES

Respecte al cas de les metàstasis irreseccables però potencialment resecables s'inclou cetuximab en combinació amb FOLFIRI o amb FOLFOX en 1ª línia en malalts amb KRAS wild o tipus natural. S'inclou text de la ICOPraxis

“...En pacients amb metàstasis hepàtiques diagnosticades inicialment com a irreseccables, la quimioteràpia (QT) és el tractament d'elecció. Tradicionalment, la QT sola en aquest context s'havia administrat amb una finalitat exclusivament pal·liativa, però amb la millora de les taxes de resposta (TR) associades als actuals esquemes de QT, es considera que l'administració de **QT té la capacitat de convertir els pacients amb CCRm irreseccable en potencialment reseccable** millorant, per tant, el resultat de l'abordatge terapèutic.

La QT en primera línia de tractament del CCRm ha consistit històricament en esquemes basats en 5-fluoruracil (5-FU), que assolien taxes de resposta d'aproximadament el 20%. En diversos assaigs clínics fase III s'ha demostrat que els nous esquemes de QT basats en 5-FU/Leucovorín associat a oxaliplatí o irinotecà, i als nous agents biològics (bevacizumab i cetuximab), permeten obtenir taxes de resposta (TR) d'entre el 22% i el 72%. Aquestes superiors TR s'associen indirectament a una major capacitat de la QT sistèmica d'induir reseccabilitat en pacients prèviament considerats irreseccables”.

... **RECOMANACIÓ**

A partir de tota l'evidència disponible, es proposa que els pacients de l'Institut Català d'Oncologia, amb CCRm amb metàstasis irreseccables però potencialment reseccables, després de la seva avaluació per part del Comitè de Cirurgia Hepàtica, siguin tractats amb les combinacions de quimioteràpia que han demostrat major taxa de resposta als assajos clínics en CCRm.

Concretament, es recomana administrar tractament neoadjuvant durant 3 mesos (6 cicles) per aconseguir convertir el pacient en reseccable, i continuar el tractament fins a 6 mesos post cirurgia igual que en el supòsit de malaltia hepàtica reseccable, d'acord amb el següent algoritme:

- Pacients que no han rebut FOLFOX en adjuvència o si >12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència amb quimioteràpia que contingui oxaliplatí:
 - amb KRAS *wild type*: **cetuximab-FOLFOX** (IIB)
 - amb KRAS mutat: **FOLFOX** (IA)
- Pacients que han rebut FOLFOX en adjuvència i <12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència:
 - amb KRAS *wild type*: **cetuximab - FOLFIRI** (IIB)
 - amb KRAS mutat: : **bevacizumab - FOLFIRI** (IA)
 - alternativa en pacients amb KRAS mutat i contraindicació a bevacizumab: **FOLFOXIRI** (ús compassiu fins aprovació) (IIB)

C) METÀSTASIS NO RESECCABLES

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.- ÀREA 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 : 462,83€
VECTIBIX [®] vial 20 mg/mL 20 mL	1 unitat	CN:6602522	PVP + IVA : 1710,7€

Nom genèric: Cetuximab

Nom comercial: Erbitux[®]

Laboratori: Merck

Grup terapèutic: Agents antineoplàsics. Anticòs monoclonal Codi ATC:L01XC06

Via d'administració: Perfusió intravenosa

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

Presentacions i preu			
ERBITUX [®] vial 5 mg/mL 20 mL	1 unitat	CN:658752	PVP + IVA : 247,74€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Cetuximab i panitumomab s'uneixen 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.

Panitumumab és un anticòs monoclonal IgG₂ totalment humà, a diferència de cetuximab que és un anticòs monoclonal quimèric.

El EGFR es troba en teixits epitelials normals i sobreexpressat en multitud de cèl·lules tumorals. En el cas del càncer colorectal (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

Es marca en negreta les indicacions objecte de l'informe:

Cetuximab

- **AEMyPS i EMEA¹ (maig 2008)**
 - **Tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic amb expressió del EFGR, amb gen KRAS de tipus natural:**
 - **En combinació amb quimioteràpia**
 - **En monoteràpia en aquells pacients en els que ha fracassat el tractament amb oxaliplatí i irinotecà i que no tolerin irinotecà**
 - En combinació amb RT, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat.

Panitumumab

- **AEMyPS i EMEA (juliol 2008)**
 - Tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic amb expressió del EFGR, amb gen KRAS de tipus natural:
 - **En monoteràpia en aquells pacients en els que ha fracassat el tractament amb 5-FU, oxaliplatí o irinotecà**

4.3 Característiques comparades entre ambdós fàrmacs

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Panitumumab	Cetuximab
Presentació	Vectibix® 20mg/mL	Erbix® 5 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 humanizat 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.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació avaluada.

1a LINEA: CETUXIMAB

La indicació es basa en els assaigs pivotals (informe EPAR EMEA, 30/05/2008)

- EMR 62 202-013 o CRYSTAL (Van Cutsem *et al*)
- EMR 62 202-047 o OPUS (Bokemeyer *et al*)

tot i que recentment s'han publicat dos estudis en fase III negatius per a l'adició de cetuximab:

- Estudi COIN (Maughan TS *et al*)
- Estudi Nordic VII (Tveit K *et al*)

Van Cutsem E, *et al*. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl)

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert, avaluació de resposta cega

Núm de pacients: 1198 (599 pacients en el grup control i 599 en el grup actiu)

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 540 (45%), 277 en grup actiu i 263 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: FOLFIRI fins progressió o toxicitat

Grup actiu FOLFIRI + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que reben la QT en primera línia

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: supervivència lliure de progressió

Altres variables: resposta tumoral, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30), cirurgia amb intenció curativa

Valoració resposta cada 8 setmanes

Resultats

Variable avaluada	FOLFIRI + Cetuximab (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT

Resultat principal Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)	8,9 (8,0-9,5)	8 (7,6-9,0)	0,851 (0,726-0,998)	0,0479	
Resultats secundaris					
Taxa de resposta % (n)				0,0038	
- CR	0,5% (3)	0,3% (2)			
- PR	46,4% (278)	38,4% (230)			
- SD	37,4% (224)	46,7% (280)			
- PD	8,8% (53)	9% (54)			
- ORR	46,9% (281)	38,7% (232)			12,2
Cirurgia amb intenció curativa					
- Pacients amb qualsevol cirurgia amb intenció curativa	6% (36)	2,5% (15)	3,01 (1,39-6,49)	0,0034	
- N° tumor residual post resecció	4,3% (26)	1,5% (9)			
Anàlisi de subgrups: KRAS					
Variable avaluada	FOLFIRI + Cetuximab	FOLFIRI		HR	
Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)					
KRAS tipus natural (n=348)	9,9 (8,7-14,6)	7,6 (6,7-9,4)		0,684 (0,501-0,934)	
KRAS mutat (n=192)	8,7 (7,4-9,9)	8,1 (7,5-9,4)		1,069 (0,710-1,610)	
Variable avaluada	FOLFIRI + Cetuximab	FOLFIRI		NNT	
Taxa de resposta (%)					
KRAS tipus natural (n=348)					
- CR	1,2% (2)	0% (0)			
- PR	58,1% (100)	43,2% (76)			
- SD	30,8% (53)	43,8% (77)			
- PD	5,2% (9)	9,1% (16)			
-ORR	59,3% (102)	43,2% (76)		6,2	
KRAS mutat (n=192)					
- CR	0% (0)	0% (0)			
- PR	36,2% (38)	40,2% (35)			
- SD	46,7% (49)	46,0% (40)			
- PD	9,5% (10)	8,0% (7)			
-ORR	36,2% (38)	40,2% (35)		-25	

FOLFIRI: cada 14 dies, irinotecà (180mg/m2 dia 1)+5FU (400mg/m2 en bolus seguit de 2400mg/m2 infusió 46h) + folinic (400mg/m2 dia 1)

Bokemeyer C, *et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl)

Disseny: estudi fase II, multicèntric, randomitzat, obert, avaluació de resposta cega

Núm de pacients: 337 (168 pacients en el grup control i 169 en el grup actiu)

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 233 (69%), 113 en grup actiu i 120 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: FOLFOX4 fins progressió o toxicitat

Grup actiu FOLFOX4 + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que reben la QT en primera línia

Criteris exclusió: tractament previ amb oxaliplatin i QT previa per c. colorectal exloent QT adjuvant amb interval lliure de malaltia>6 mesos

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: resposta tumoral

Altres variables: supervivència lliure de progressió, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30)

Valoració resposta cada 8 setmanes

Resultats

Variable avaluada	FOLFOX4 + Cetuximab (n=169)	FOLFOX4 (n=168)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal					
Taxa de resposta % (n)					
- CR	1,8% (3)	1,8% (3)			
- PR	44,4% (75)	38,1% (64)			
- SD	38,5% (65)	41,7% (70)			
- PD	10,7% (18)	12,5% (21)			
- ORR	46,2% (78)	39,9% (67)		0,243	--
Resultats secundaris					
Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)	7,2 (5,6-7,7)	7,2 (6,0-7,8)	0,931	0,6170	

Anàlisi de subgrups: KRAS

Variable avaluada	FOLFOX4 + Cetuximab	FOLFOX4	HR
Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)			
KRAS tipus natural (n=134)	7,7 (7,1-12,0)	7,2 (5,6-7,4)	0,570 (0,358-0,907)
KRAS mutat (n=99)	5,5 (4,0-7,4)	8,6 (6,5-9,5)	1,830 (1,095-3,056)
Variable avaluada	FOLFOX4 + Cetuximab	FOLFOX4	NNT
Taxa de resposta (%)			
KRAS tipus natural (n=134)			
- CR	3,3% (2)	1,4% (1)	
- PR	57,4% (35)	35,6% (26)	
- SD	31,1% (19)	41,1% (30)	
- PD	4,9% (3)	16,4% (12)	
-ORR	60,7% (37)	37,0% (27)	4,2
KRAS mutat (n=99)			
- CR	0% (0)	4,3%(2)	
- PR	32,7% (17)	44,7% (21)	
- SD	51,9% (27)	36,2% (17)	
- PD	13,5(7)	10,6% (5)	
-ORR	32,7% (17)	48,9% (23)	-6,2

Maughan TS, *et al.* Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC) : Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010;28:261s (suppl; abstr 3502)

Disseny: Estudi en fase III, multicèntric, randomitzat

Núm de pacients: 1630 pacients amb CCRm. no operable

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable va ser 1316 (81%), 729 (55%) eren *wild-type*.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: Oxaliplatí + Fluoropiridina (5-FU ó Capecitabina)

Grup actiu: Oxaliplatí + Fluoropiridina (5-FU ó Capecitabina) + Cetuximab

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic que reben la QT en primera línia

Variable principal: Supervivència global en pacients KRAS *wild-type* (modificat posteriorment a l'inici de l'estudi)

Altres variables: Supervivència lliure de progressió, Taxa de resposta

Resultats

Variable avaluada	Ox + Fluoropirimidina + Cetuximab	Ox + Fluoropirimidina	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal Supervivència Global (mesos)	17.0	17.9	1,04 (0,87-1,23)	0,067	
Resultats secundaris					
Supervivència lliure de progressió (mesos)	8.6	8.6	0,96 (0,82-1,12)	0,60	
Taxa de resposta	64%	57%		0,068	

Les dades són incompletes, només s'ha publicat un abstract.
No es disposa de la xifra de pacients de cada grup de tractament.

Tveit K, *et al.* Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The Nordic VII Study (NCT00145314) by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Ann Oncol* 2010;21:VIII9 (abstr LBA20).

Disseny: Estudi en fase III, randomitzat

Núm de pacients: 571 pacients amb CCRm. no operable. 566 pacients evaluables en anàlisi per intenció de tractar

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable va ser 487 (87%), 40% (303) eren *wild-type* i la resta *mutat* (195).

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup A: Oxaliplatí + 5-FU + LV

Grup B: Oxaliplatí + 5-FU + LV + Cetuximab

Grup C: Oxaliplatí + 5-FU + LV(x16 cicles) + Cetuximab + (Oxaliplatí+5-FU+LV si progressió)

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic que reben la QT en primera línia

Variable principal: Supervivència lliure de progressió

Altres variables: Supervivència global, Taxa de Resposta

Resultats

Variable avaluada	A	B	C	Diferències (B vs.A)		
				HR	P	OR
Resultat principal Supervivència Lliure de Progressió (mesos)	7,9 (ITT)	8,3 (ITT)	-	0,89 (0,72-1,11)	0,31	
	8,3 (KRAS)	8,3 (KRAS)	-	0,92 (0,73-1,16)	0,48	
	8,7 (KRASwt)	7,9 (KRASwt)	-	1,07 (0,79-1,45)	0,66	
	7,8 (KRASmut)	9,2 (KRASmut)	-	0,71 (0,50-1,03)	0,07	
Resultats secundaris Supervivència Global (mesos)	20,4 (ITT)	19,7 (ITT)	20,3 (ITT)	1,06 (0,83-1,35)	0,67	
	22,0 (KRAS)	20,1 (KRAS)	21,4 (KRAS)	1,10 (0,73-1,16)	0,50	
	22,0 (KRASwt)	20,1 (KRASwt)	21,4 (KRASwt)	1,14 (0,80-1,61)	0,66	
	20,4 (KRASmut)	21,1 (KRASmut)	20,5 (KRASmut)	1,03 (0,68-1,57)	0,89	
Taxa de resposta	41 (ITT)	49 (ITT)	47 (ITT)	-	0,15	1,35 (0,90-2,02)
	45 (KRAS)	47 (KRAS)	48 (KRAS)	-	0,61	1,12 (0,72-1,74)
	47 (KRASwt)	46 (KRASwt)	51 (KRASwt)	-	0,87	0,96 (0,55-1,69)
	40 (KRASmut)	49 (KRASmut)	42 (KRASmut)	-	0,31	1,44 (0,72-2,90)

2a LINEA: CETUXIMAB

CA 225006 (Informe EPAR i o Sobrero i cols)					
<p>Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert Núm de pacients: 1298 (650 pacients en el grup control i 648 en el grup actiu) Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 300 (23%), 146 en grup actiu i 154 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13. Tractament grup actiu i tractament grup control: Grup control: irinotecà (300-350mg/m² c/21 dies) Grup actiu: irinotecà+cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que han rebut prèviament , oxaliplatí, fluoropirimidines per malaltia metastàsica Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT) Variable principal: supervivència global Altres variables: PFS, resposta tumoral</p>					
Resultats					
Variable avaluada	Cetuximab +irinotecà (n=648)	Irinotecà (n=650)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal Supervivència (mesos) (IC95%)	10,7 (9,6-11,3)	10,0 (9,1-11,3)	0,98 (0,85-1,11)	ns	
Resultats secundaris PFS (mesos) IC95% Taxa de resposta % (n)	4,0 (3,2-4,1)	2,6 (2,1-2,7)	0,692	<0,0001	
- CR	1,4% (9)	0,2% (1)		<0,0001	
- PR	15% (97)	4% (26)			
- SD	45,1% (292)	41,7% (271)			
- PD	26,9 % (174)	37,4% (243)			
- ORR	16,4% (106)	4,2% (27)			8,2
Anàlisi de subgrups: KRAS					
Variable avaluada	Cetuximab +irinotecà	Irinotecà	HR		
Supervivència (mesos) (IC95%)					
KRAS tipus natural (n=192)	10,9 (7,8-13,2)	11,6 (9,5-18,6)	1,29 (0,894-1,846)		
KRAS mutat (n=108)	8,4 (6,1-11,0)	10,7 (8,4-14,0)	1,28 (0,813-2,005)		
Variable avaluada	Cetuximab + irinotecà	Irinotecà	HR		
PFS (mesos) IC95% KRAS tipus natural	4,0 (2,8-5,4)	2,8 (2,4-3,3)	0,773 (0,572-1,044)		
KRAS mutat	2,6 (1,5-3,6)	2,7 (1,5-2,8)	0,996 (0,668-1,485)		
Taxa de resposta % (n) ORR					
KRAS tipus natural	10,3% (10)	7,4% (7)	34,4		
KRAS mutat	12,2%(6)	5,1%(3)	14,1		

1a LINEA: PANITUMUMAB

Sense indicació formal aprovada: PRIME (Douillard JY *et al.*)

Douillard JY, *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-4705.

Disseny: Assaig clínic fase III, obert, multicèntric, internacional, randomitzat 1:1.

Núm de pacients: 1.183 (593 pacients en el grup de panitumumab i 590 en el grup control). El 93% dels malalts tenien la determinació de KRAS i 656 (69%) eren KRAS *wild-type*

Criteris d'inclusió:

- Pacients majors de 18 anys amb diagnòstic de CCRm
- Sense tractament previ (1a línia)
- Estat funcional ECOG 0-2

Criteris exclusió:

- Tractament previ amb oxaliplati

Tractament:

Grup actiu: Panitumumab 6mg/Kg + FOLFOX4 cada 2 setmanes

Grup control: FOLFOX4 cada 2 setmanes

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: Supervivència lliure de progressió

Altres variables: Supervivència global, resposta tumoral (RECIST), reseccabilitat metàstasis

Valoració resposta cada 8 setmanes

KRAS *wild-type*

	PANITUM. + FOLFOX4 N= 325	FOLFOX4 n= 331	HR	p	NNT
Resultat principal					
SLP mitjana (mesos)	9,6	8,0	0,80 (0,66-0,97)	P= 0,02	-
Resultats secundaris					
Supervivència global (mesos)	23,9	19,7	0,83 (0,67-1,02)	P=0,072	-
ORR	55%	48%		P=0,068	

KRAS *mutat*

Resultat principal					
SLP mitjana (setmanes)	7,3	8,8	1,29 (1,04-1,62)	P= 0,02	-
Resultats secundaris					
Supervivència global (mesos)	15,5	19,3	1,24 (0,98-1,57)	P=0,068	-

2a LINEA: PANITUMUMAB

Sense indicació formal aprovada: Peeters M *et al.*

Peeters M *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4706-4713.

Diseny: Assaig clínic en fase III, obert, multicèntric, internacional, randomitzat 1:1.

Nº de pacients: 1.186. El 91% dels pacients tenien determinació del *KRAS*: 597 (55%) eren *KRAS* salvatge i 486 (45%) eren *KRAS* mutat

Criteris de inclusió:

- Pacients majors de 18 anys amb diagnòstic de CCRm
- Progressió després de QT basada en fluoropiridinas (2a. línia) i que no hagin rebut Cetuximab/Irinotecà
- ECOG de 0 a 2

Tractament:

Grup actiu: Panitumumab 6mg/Kg + FOLFIRI c/2 setmanes

Grup control: FOLFIRI c/2 setmanes

Variable principal: Supervivència lliure de progressió, Supervivència global.

Altres variables: resposta tumoral (RECIST), seguretat

Valoració resposta cada 8 setmanes

KRAS wild-type

	PANITUM. + FOLFIRI N= 303	FOLFIRI n= 294	HR	p	NNT
Resultats principals					
SLP mitjana (mesos)	5,9	3,9	0,73 (0,50-0,99)	P = 0,001	-
SG mitjana (mesos)	14,5	12,5	0,85 (0,70-1,04)	P=0.12	
Resultats secundaris					
Resposta objectiva (%)	35	10	n.s.	P<0.001	-

KRAS mutat

	PANITUM. + FOLFIRI N= 303	FOLFIRI n= 294	HR	P	NNT
Resultats principals					
SLP mitjana (mesos)	5	4,9	0,85 (0,68-1,06)	P = 0,14	-
SG mitjana (mesos)	11,8	11,1	0,94 (0,76-1,15)	n.s.	
Resultats secundaris					
Resposta objectiva (%)	13	14	n.s.	n.s.	-

5.2. Comparació indirecte

Els anticossos monoclonals contra el receptor del factor de creixement epidèrmic formen part de l'algoritme de tractament del CCRm recollit en la ICOPraxis (veure justificació).

Els dos estudis en fase III de panitumumab en combinació recollits en aquest informe mostren resultats comparables als dels estudis fets amb cetuximab amb la salvetat de que en aquests casos, el disseny dels estudis contemplava la determinació prospectiva del *KRAS*.

TAULA COMPARATIVA

Resultats d'eficàcia dels fase III amb anticossos anti-EGFR en CCRm KRAS Wild-Type

	Comparador	Supervivència global			Supervivència Lliure de Progressió			Resposta	
		Mesos	HR	P	Mesos	HR	P	%	P
Primera línia									
Cetuximab + FOLFIRI (n = 666)	FOLFIRI	23.5 v 20.0	0.80	.009	9.9 V 8.4	0.70	.0012	57 v 40	< .0001
Cetuximab + FOLFOX (n=337)	FOLFOX				7,7 V 7,2	0,57		61 V 37	
Cetuximab + XELOX/FOLFOX (n = 729)	XELOX/FOLFOX	17.0 v 17.9	1.04	.68	8.6 V 8.6	0.96	.60	64 v 57	.049
Cetuximab + FOLFOX +LV (n=487)	FOLFOX	20,1 vs 22,0	1.14	0.66	7,9 vs 8,7	1,07	0.66	46 vs 47	0.96
Panitumumab + FOLFOX (n = 656)	FOLFOX	23.9 v 19.7	0.83	.072	9.6 V 8.0	0.80	.02	55 v 48	.068
Segona línia									
Cetuximab+irinotecà (n=192)	Irinotecà	10,9 v 11,6	1,29	0,11	4 V 2,6	0,77	0,095	10v 7	
Panitumumab + FOLFIRI (n = 597)	FOLFIRI	14.5 v 12.5	0.85	.12	5.9 V 3.9	0.73	.004	35 v 10	< .0001
Tercera línia Monoteràpia									
Cetuximab (n =225)	BSC	9.5 v 4.8	0.55	<.001	3.7 v 1.9	0.40	< .001	13 v 0	< .0001
Panitumumab (n= 243)	BSC	8.1 v 7.6	0.99	NS	2.8 v 1.7	0.45	< .001	17 v 0	< .0001

BSC: el millor dels suports

Tot i que metodològicament no és correcta la comparació indirecta bruta, l'anàlisi de les dades de la taula prèvia i si tenim en compte els estudis fets en monoteràpia (vegeu informe Panitumumab CFT 23/06/2009), podríem dir que panitumumab i cetuximab semblen ser igualment efectius i intercanviables en la pràctica clínica, ja sigui en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia.

5.3 Evaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)

"Panitumumab i Cetuximab poden considerar-se intercanviables quan s'utilitzen en combinació o en monoteràpia. Tot i que no hi ha estudis comparatius *head to head*, aquesta recomanació es recolza en els resultats similars obtinguts en els assajos clínics respectius. No hi ha dades que recolzin la utilització de cetuximab o panitumumab després del fracàs d'un d'ells i, aquesta pràctica no és recomenable"

6. EVALUACIÓ DE LA SEURETAT

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

Cetuximab

En l'informe EPAR es recull tota l'evidència en seguretat aportada pels últims estudis de cetuximab en CCRM, principalment dels estudis CA22025 (Jonker DJ *et al*), CA225006 (Sobrero AF *et al*) i EMR 62 202-013 (Crystal).

Les conclusions de l'informe EPAR que pugui aportar dades als informes de la CFT de 2004 i 2007 indiquen:

- Cetuximab té un perfil de seguretat no trivial, que inclou exitus. La majoria de les reaccions tenen a veure amb la seva farmacologia del fàrmac o del fàrmac associat.
- L'alta incidència de reaccions relacionades amb la infusió és notable en aquest anticòs quimèric, poden ser problemàtiques, encara que no hi noves troballes respecte a altres indicacions valorades
- S'observa en els tres estudis disminució dels nivells plasmàtics de magnesi, calci i potassi i increment mig-moderat dels enzims hepàtics.

Panitumumab

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

Reaccions cutànees (>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 cutànees 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.

Respecte als estudis en combinació, només el de Peeters M *et al*. recull dades de seguretat. Els efectes adversos eren més comuns en els grups amb panitumumab. Dins dels malalts *KRAS wild-type*, es van descriure sis efectes adversos fatals i entre els *KRAS* mutat només dos. Només es van descriure reaccions greus a la infusió de panitumumab en dos pacients. La resta d'efectes adversos lleus recollits responen al perfil ja conegut del fàrmac: reaccions

cutànees, diarrea, hipomagnesèmia, etc....

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1 Cost tractament/dia i cost tractament complert. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usals.

Panitumumab: (per a un pes de 70 kg)

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

Dosis de manteniment: 6mg/kg/cada 2 setm

Cost tractament complert: Segons l'estudi de Douillard JY *et al.*, 10 mesos fins a progressió (20 administracions) = 2.080,14 € x 20 cicles = 41.600 €

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

Dosis de càrrega: 400mg/m² = 680 mg

Cost (7 vials de 100mg) = 1.399,93 €

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

Cost (5 vials) = 999,95 €

Cost tractament complert: Segons l'estudi de Douillard JY *et al.* 10 mesos fins a la progressió = dosis de càrrega (1.399,93€) + [999,95€ x 39 cicles setmanals] = 40.387 €

Comparació de costos del tractament evaluat davant altres alternatives		
	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 setmanal (Dosis carga 400mg/m ²)
Cost/cicle	2.080,14 €	999,95 €
Cost tractament complert *	41.600 € (20 dosis)	40.387 € (40 dosis)
Cost total	41.600 €	40.387 €
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència	1213 €	-----

*Supervivència lliure progressió segons estudis pivotals: aprox 10 mesos

El cost incremental amb el cost directe del panitumumab respecte a cetuximab es de 1213 € per tractament complert. Restaria en l'anàlisi els costos indirectes 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.

9. BIBLIOGRAFIA.

-Douillard JY, *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-4705.

-Peeters M, *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4706-4713.

-Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong?. *J Clin Oncol.* 2010;28:4668-4670.

-Fitxa tècnica Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: febrer 2011.:

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

- Fitxa tècnica Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Accés: febrer 2011.

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

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

-Informe Tècnic Panitumumab. Comissió de farmàcia i terapèutica ICO, 26/03/2009

- Van Cutsem E, *et al.* Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl).

-Bokemeyer C, *et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl).

-Maughan TS, *et al.* Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:261s, (abstr 3502).

-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.

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

- Sobrero AF, *et al.* EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-19.

-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2.2011. Accés febrer 2011.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

-Maughan TS, *et al.* Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010;28:261s (suppl; abstr 3502)

-Tveit K, *et al.* Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinat/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer : The Nordic VII study (NCT00145314), by the nordic colorectal cancer biomodulation group. *Ann Oncol* 2010;21:VIII9 (abstr LBA20).