



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	PANITUMUMAB
Nombre comercial y presentaciones:	VECTIBIX (Amgen). 100 mg vial 5 ml (PVL + IVA 4% = 416 €). 400 mg vial 20 ml (PVL + IVA 4% = 1.664 €).
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario.
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA.
Fecha de autorización EMEA:	Diciembre 2007 (condicional).
Código ATC / DDD:	L01XC08: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.
Excipientes de declaración obligatoria:	Cloruro sódico (3,45 mg/ml), acetato sódico trihidrato, ácido acético glacial.

INTRODUCCIÓN

En los países occidentales el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia después del cáncer de pulmón en hombres y el de mama en mujeres. La tasa de supervivencia mejora con el diagnóstico precoz de la enfermedad. Desgraciadamente, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, y otro porcentaje importante evolucionará a ese estadio desde fases preliminares de la enfermedad.

El tratamiento del CCR metastásico (CCRm) ha ido cambiando en los últimos años, debido a la aparición de nuevos fármacos citotóxicos, principalmente oxaliplatino e irinotecan, y al desarrollo de fármacos biotecnológicos dirigidos frente a nuevas dianas farmacológicas, como el bevacizumab que actúa a través del factor de crecimiento endotelial (VEGF), y el cetuximab, que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Panitumumab es el segundo anticuerpo monoclonal disponible para el bloqueo del EGFR.

INDICACIONES APROBADAS ^{1,2}

EMEA: Monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCRm que exprese EGFR con KRAS no mutado (*wild-type*), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (Diciembre 2007). Se trata de una "aprobación condicional".

MECANISMO DE ACCIÓN ³

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano producido en una línea celular de mamíferos mediante tecnología de ADN recombinante, que se une con gran afinidad y especificidad al EFGR humano.

El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinquinazas de tipo I. Se expresa constitutivamente en muchos tejidos epiteliales normales, incluyendo la piel y los folículos pilosos. Entre los ligandos endógenos del EGFR se encuentra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α).

En las células tumorales la activación del EGFR es inapropiada y ocasiona una señalización descontrolada, conllevando una proliferación anormal, capacidad invasiva, angiogénesis, metástasis e inhibición de la apoptosis.

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.

Panitumumab se une al EGFR e inhibe la activación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR impidiendo la activación de las vías de señalización intracelulares. No obstante, determinadas mutaciones (prevalencia del 32 al 57% en CCR) hacen que la vía del KRAS permanezca continuamente activada independientemente del estado del EGFR. Esta circunstancia permitiría diferenciar dos tipos de población de pacientes: los pacientes con KRAS mutado que serían resistentes al tratamiento con anti-EGFR, y los pacientes con KRAS no mutado (*wild-type*) que podrían beneficiarse de dicho tratamiento.

FARMACOCINÉTICA ^{1,3}

Panitumumab administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia presenta una farmacocinética no lineal.

La distribución de panitumumab se limita al espacio intravascular. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron tras la tercera infusión. La semivida de eliminación es de 7 días, lo que permite su administración cada 2 semanas.

La edad, sexo, tipo de tumor, raza, función hepática, función renal, los agentes de quimioterapia y la expresión del EGFR en las células tumorales no tienen una clara repercusión en la farmacocinética del panitumumab.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ¹

La dosis recomendada de panitumumab es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión se deberá diluir la dosis en 100 ml de cloruro sódico 0,9% (para dosis superiores a 1.000 mg, diluir en 150 ml), perfundiéndose en 60 minutos (90 minutos si se administran dosis superiores a 1.000 mg).

Panitumumab se debe administrar en infusión intravenosa mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o un catéter permanente, utilizando un filtro en línea de baja fijación a proteínas de 0,22 µm.

EFICACIA CLÍNICA ³⁻⁶

La evidencia de la eficacia del panitumumab se basa en los siguientes estudios:

Monoterapia en CCRm refractario a quimioterapia

20020408⁴. Ensayo pivotal: Ensayo abierto en fase III que compara panitumumab más la mejor terapia de soporte versus la mejor terapia de soporte en pacientes con CCRm refractario a la quimioterapia.

Posteriormente, y a raíz de la identificación del marcador biológico KRAS mutado como predictor de ausencia de respuesta al tratamiento se realiza un análisis post hoc de subgrupos de este ensayo⁵.

20030194⁶. Estudio de extensión del ensayo pivotal. 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 valorados por la EMEA 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 CCRm que han fracasado al tratamiento estándar. Los resultados de estos ensayos demuestran que la tasa de respuesta observada es independiente del nivel de expresión del EGFR.

No se ha realizado ningún ensayo que compare de forma directa panitumumab vs. cetuximab.

Panitumumab + quimioterapia

Estudio PACCE³:

Ensayo multicéntrico, controlado y abierto, de asignación aleatoria, que incluyó 1.053 pacientes. Se evaluó la eficacia de bevacizumab y regímenes de quimioterapia que contenían oxaliplatino o irinotecan cuando se administraron con o sin panitumumab en el tratamiento de primera línea del CCRm. El tratamiento con panitumumab se interrumpió, debido a que en un análisis intermedio realizado en 947 pacientes se observó una reducción significativa del tiempo de supervivencia libre de progresión y un aumento de las muertes, en pacientes que recibían panitumumab en combinación con bevacizumab y oxaliplatino. Se debe evitar la administración de panitumumab junto con combinaciones de bevacizumab y quimioterapia.

En la actualidad existen, además, varias líneas de investigación encaminadas a determinar la eficacia de panitumumab en combinación con quimioterapia. Algunos de los ensayos clínicos son:

Estudio PRIME 20050203⁷: Estudio fase III multicéntrico llevado a cabo en pacientes con CCRm que no hubieran recibido tratamiento previo. Los pacientes incluidos en el estudio recibieron panitumumab más FOLFOX (5-fluorouracilo, 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. 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. El estudio sigue en marcha.

Estudio 20050181⁸: Estudio de fase III, multicéntrico, llevado a cabo en pacientes con CCRm tratados previamente con un esquema de quimioterapia basado en fluoropirimidinas. Los pacientes recibieron en segunda línea de tratamiento panitumumab más FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorin e irinotecán) o FOLFIRI solo. El reclutamiento de pacientes finalizó en Marzo de 2008 con un total de 1.187 pacientes. Se ha llevado a cabo un estudio intermedio de seguridad en los primeros 1.097 pacientes. El estudio sigue en marcha.

Panitumumab se encuentra en estudio en otras indicaciones como el carcinoma renal, cáncer de próstata o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

ENSAYO PIVOTAL ⁴

Ensayo controlado aleatorizado fase III abierto, multicéntrico e internacional. No se diseñó como doble ciego debido a las reacciones adversas del panitumumab a nivel dermatológico.

Participaron 463 pacientes con CCRm que expresaban EFGR tras el fracaso confirmado de regímenes de quimioterapia con oxaliplatino e irinotecán. Fueron asignados de forma aleatoria y en proporción 1:1 a recibir panitumumab en dosis de 6 mg/kg administrada una vez cada dos semanas más el mejor tratamiento de soporte (MTS), sin incluir quimioterapia, o bien a recibir sólo el MTS. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró panitumumab más MTS a 231 pacientes, y 232 recibieron sólo MTS. Tras progresión de la enfermedad en el grupo de MTS 176 pacientes recibieron panitumumab y fueron incluidos en un estudio de extensión (20030194).

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En un análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas, se obtuvo una SLP más prolongada en el grupo de panitumumab frente al grupo MTS [Hazard ratio (HR) =0,60; IC 95%, 0,49-0,74; log-rank estratificado p<0,0001]. La mediana de SLP fue de 8 semanas (IC 95%, 7,9-8,4) en el grupo del panitumumab vs 7,3 (IC 95%, 7,1-7,7) en el grupo de MTS. Más del 50% de los pacientes progresaron en ambos grupos de tratamiento antes de la primera visita programada (8 semanas): SLP de 45,5% para el grupo de panitumumab y de 24,6% para el MTS.

No se observaron diferencias en la supervivencia global, probablemente por el diseño cruzado del estudio para el grupo de MTS. Esto ha sido criticado por la propia EMEA, al igual que el hecho de evaluar la eficacia en función de la SLP, puesto que no necesariamente implica un aumento en la supervivencia, por lo que en un primer momento consideró que el balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable.

Posteriormente se ha publicado un análisis retrospectivo de los resultados en función del estado de la mutación del gen KRAS. Este análisis demostró que el beneficio de panitumumab solo se obtenía en ausencia de mutaciones del KRAS: el hazard ratio de la SLP fue de 0,45 (IC del 95%: 0,34-0,59) a favor del panitumumab, con una diferencia en la mediana de la SLP de 5 semanas. Este resultado, que puede ser común a los medicamentos que actúan bloqueando la vía del EFGR, debe ser confirmado mediante un estudio prospectivo, según lo establece la aprobación condicional de la EMEA⁵.

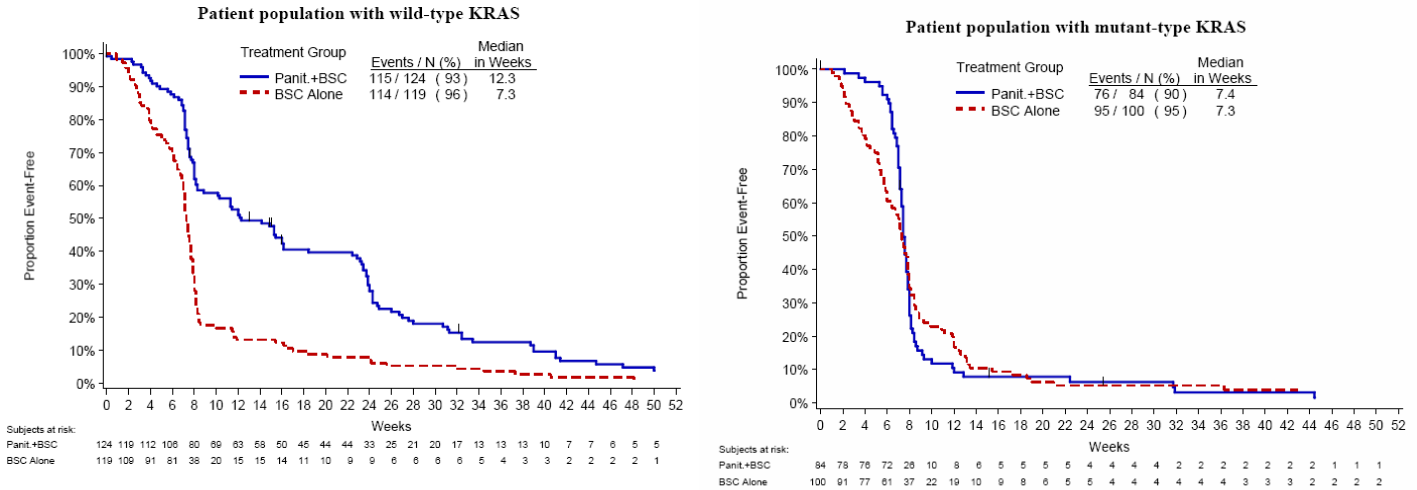


Figura 1: Curvas de supervivencia libre de progresión de ambos brazos del reanálisis del ensayo pivotal según KRAS

SEGURIDAD ³

La información sobre la seguridad de panitumumab se basa en los datos de 15 estudios realizados en 1.304 pacientes con distintos tumores sólidos. De estos, 10 incluyen a 789 pacientes con CCRm refractarios a quimioterapia estándar tratados con panitumumab en monoterapia.

Todos los pacientes tratados con panitumumab experimentaron al menos un efecto adverso, y en un 54% fueron efectos adversos grado III o superior (escala NCI-CTC).

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

Los efectos adversos más graves fueron: fibrosis pulmonar, toxicidad dermatológica grave con complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que en casos poco frecuentes provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje, reacciones a la infusión, dolor abdominal, hipomagnesemia, náuseas, vómitos y estreñimiento.

Presentaron efectos adversos mortales comunicados como relacionados con el tratamiento (casos fatales), 2 pacientes: uno por embolia pulmonar y otro por infarto de miocardio. Adicionalmente, 8 enfermos presentaron efectos potencialmente mortales que se consideraron relacionados con el fármaco: un caso de infarto de miocardio, tres con hipomagnesemia, dos tuvieron embolismo pulmonar, otro caso desarrolló insuficiencia renal aguda, y otro acné y eritema.

Las reacciones dermatológicas se consideran un efecto de clase común a todos los inhibidores del EGFR. Se presentan en casi todos los pacientes (90%) y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 10% aproximadamente de casos graves (grado 3 o superior). El 75% de los pacientes que redujo la dosis o interrumpió el tratamiento con panitumumab por efectos adversos dermatológicos pudo recibir con posterioridad la dosis inicial. Asimismo, existe correlación positiva entre la eficacia clínica y la gravedad del rash cutáneo.

Se produjeron reacciones graves (grado 3) relacionadas con la infusión en un 1% de los pacientes. Ningún paciente presentó reacciones que pusieran en peligro la vida o mortales. La mayoría de los síntomas de estas potenciales reacciones relacionadas con la infusión fueron de intensidad leve, se resolvieron sin tratamiento, fueron casos aislados y no fue necesario alterar o interrumpir el tratamiento.

La incidencia global de formación de anticuerpos anti-panitumumab es baja. Se detectaron anticuerpos posteriores a la administración de panitumumab en un 0,2% y en un 1,6% de los pacientes, en función de la técnica utilizada. No se observó ninguna relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, la eficacia y la seguridad, cuando se comparó con pacientes que no desarrollaron anticuerpos.

El perfil de seguridad de panitumumab en pacientes cuyo tumor expresa el gen KRAS no mutado concuerda, en general, con el perfil de seguridad global descrito para la población con CCRm tratada en monoterapia, con la salvedad de una mayor frecuencia de náuseas, vómitos, diarrea y tos.

Precauciones de empleo ¹

Las reacciones dermatológicas se presentan en casi todos los pacientes tratados con panitumumab. Si el paciente sufre reacciones dermatológicas de grado 3 o superior, o que se consideran intolerables, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que hayan mejorado las mismas (\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 plena. Si no se resuelven las reacciones (hasta \leq grado 2) tras la suspensión de una o dos dosis, 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.

En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves, se notificaron casos de complicaciones infecciosas.

Se recomienda que los pacientes utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares. Se ha observado la posibilidad de aparición de enfermedad pulmonar intersticial. En tal caso se debe interrumpir el tratamiento.

Se debe monitorizar periódicamente a los pacientes, cada 2 semanas durante el tratamiento y a las 8 semanas de su finalización, para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada.

Panitumumab puede ser potencialmente dañino para el feto. Al ser una inmunoglobulina G probablemente cruzará la placenta, por lo que se recomienda a las mujeres en edad fértil que usen las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento, y durante los seis meses posteriores a la última dosis.

Panitumumab podría ser excretado en leche materna. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante los tres meses posteriores a la última dosis.

Contraindicaciones ¹

Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

Se debe evitar el uso concomitante de panitumumab con el protocolo quimioterápico IFL [bolus de 5-fluorouracilo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecán (125 mg/m²)], debido a la mayor incidencia de diarrea grave.

Se debe evitar la administración de panitumumab en combinación con bevacizumab y quimioterapia. Se observó una reducción del tiempo de supervivencia libre de progresión y aumento de las muertes, así como mayor frecuencia de embolia pulmonar, infecciones, diarrea y deshidratación (estudio PACCE).

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{1,4,9,10}

Coste tratamiento día.

Vectibix[®] 20 mg/ml vial 20 ml. PVL + IVA 4%: 1.664 € .

Coste por mg: 4,16 €.

Paciente tipo: Peso 70 kg. Altura 1,70 m. Superficie corporal: 1,8 m².

Dosis: 420 mg.

No se consideran los costes asociados al tratamiento en el hospital de día.

Coste por dosis, suponiendo aprovechamiento completo de los viales: **1.747 €**

Coste tratamiento completo.

Se considera un período de tiempo de 8 semanas, según la mediana de SLP del ensayo principal.

Nº de ciclos: 4.

Coste del tratamiento completo: **6.988 €**

Coste comparativo con cetuximab.

Se considera en ambos casos el tratamiento según ensayos clínicos principales (Van Cutsem E et al, 2007; Jonker DJ et al, 2007).

	Panitumumab	Cetuximab
Presentación comercial (Viales)	100mg y 400mg	100 mg
PVL + 4% IVA	1.664 € (400mg)	200 €
Coste por mg	4,16 €	2 €
Paciente promedio	70 kg	1,8 m ²
Dosis inicial	6 mg/kg	400 mg/m ²
Dosis inicial (mg)	420	720 mg
Coste dosis inicial	1.747 €	1.440 €
Dosis mantenimiento	6 mg/kg	250 mg/m ²
Frecuencia	Bisemanal	Semanal
Dosis mantenimiento (mg)	420 mg	450 mg
Coste dosis mantenimiento	1.747 €	900 €
Coste tratamiento 8 semanas*	6.988 €	7.740 €

*Se ha escogido un período de tiempo de 8 semanas para realizar un análisis comparativo, basado en el dato de SLP en el estudio de panitumumab.

No es posible establecer una conclusión definitiva con estos datos, puesto que falta información para poder realizar un análisis coste efectividad incremental adecuado.

CONCLUSIONES

El panitumumab en monoterapia no ha demostrado aumentar la supervivencia global en los pacientes con CCRm refractarios a la QT, posiblemente debido al diseño cruzado del ensayo principal. No se ha llevado a cabo una comparación directa con cetuximab, el cual sí ha demostrado una significativa aunque discreta mejora en la supervivencia.

El panitumumab se ha autorizado con una “aprobación condicional” por parte de la EMEA. La EMEA ha requerido la realización de un estudio prospectivo para confirmar el efecto beneficioso sobre la SLP y la supervivencia global en pacientes con el gen KRAS no mutado, que en la actualidad está avalado por un análisis retrospectivo.

Actualmente se están realizando diversos ensayos clínicos de panitumumab en combinación con quimioterapia, en pacientes *naïve*. Los resultados de dichos ensayos permitirán situar al panitumumab en la terapéutica del CCRm.

Las ventajas de panitumumab frente a cetuximab están relacionadas con la seguridad y la comodidad de la administración: el panitumumab se administra cada dos semanas, sin premedicación, sin monitorización ni durante ni después de la administración, y con una menor incidencia y gravedad de reacciones adversas asociadas a la infusión. Panitumumab se ha tolerado en algunos pacientes en los que se había producido una reacción infusional grave con el cetuximab.

El coste del tratamiento con panitumumab, al igual que el de otras terapias biológicas del cáncer como cetuximab y bevacizumab, es muy elevado, teniendo en cuenta el beneficio clínico marginal que se consigue. No es posible hacer un análisis comparativo coste efectividad adecuado de panitumumab respecto a cetuximab debido a la limitación de los datos disponibles.

Panitumumab, al igual que cetuximab, en monoterapia, puede ser una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no toleran irinotecán más cetuximab. Las guías clínicas¹¹ de momento no se decantan por ninguno de los dos.

Por el momento, debido a que la evidencia aportada por el ensayo pivotal de panitumumab es limitada, habrá que esperar a la publicación del ensayo prospectivo solicitado por la EMEA para confirmar el efecto beneficioso sobre la SLP y la supervivencia global en pacientes con gen KRAS no mutado. Otros estudios en marcha podrán también aportar más información. Es probable que cuando se publiquen los resultados

de los ensayos en curso sea necesario reevaluar este medicamento lo que nos permitirá situar el lugar de panitumumab en el tratamiento del CCRm.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Gerado Cajaraville Ordoñana
- Guillermo López Vivanco
- Josep Manuel Piera Pibernat

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Vectibix®. European Medicines Agency (EMA). [Accedido: 15/01/09]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-PI-es.pdf>
2. Ficha técnica de Vectibix®. Food and Drugs Administration (FDA). Acceso: octubre 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/125147s026lbl.pdf>
3. European Public Assessment Report for Vectibix®. Scientific Discussion. London: European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Accedido: 15/01/09] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-en6.pdf>
4. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, *et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
5. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, *et al.* Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1626-34.
6. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta 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.
7. 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. ASCO 2008 (abstract 4034).
8. 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. ASCO 2008 (abstract 4064).
9. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, *et al.* Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2040–48.
10. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757-65.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, V.4_2008, 2008. Acceso: enero 2009. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf y Rectal Cancer, V.4_2008, 2008. Acceso: enero 2009. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)												
<p>Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007;25 (16): 1658-64. 20020408</p> <p>Amado RG et al. J Clin Oncol 2008;26 (10): 1626-34.</p> <p>Período: Enero 2004 a Junio 2005.</p> <p>Financiado por Amgen.</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico, de asignación aleatoria 1:1, estratificado según valoración ECOG (0-1 vs. 2) y según la localización geográfica.</p> <p>2 brazos paralelos PMAB + MTS vs. MTS. Los pacientes de este último brazo en los que progresa la enfermedad podían recibir PMAB en un estudio de extensión.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de PMAB + MTS vs MTS en pacientes con CCRm que hayan progresado después de la quimioterapia estándar.</p>	<p>463 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CCRm. Documentación radiológica de progresión de la enfermedad, dentro de los 6 meses tras la administración de fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino. Estado funcional ECOG de 0 a 2. 2 ó 3 líneas previas de quimioterapia para el tratamiento del CCRm. Tinción positiva del EGFR, en las membranas de las células tumorales ≥ 1%.</p> <p>Criterios de exclusión Pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, Tratamiento previo con: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Radioterapia sistémica o quimioterapia en los 30 días previos a la randomización. ➢ Tratamiento previo con fármacos anti-EGFR, ➢ Bevacizumab en los 3 meses previos. ➢ Antitumorales experimentales o moléculas pequeñas o con vida media sérica corta (<semana) en los 30 días previos. ➢ Quimioterapia distinta de los regímenes especificados para fluoropirimidinas (o raltitrexed), irinotecan u oxaliplatino para cáncer colorrectal. </p>	<ul style="list-style-type: none"> • PMAB + MTS (n= 231) 6 mg/kg cada 2 semanas, hasta progresión. • MTS (n=232). <p>Seguimiento: 2 años.</p> <p>Flujo de pacientes: De un total de 1040 pacientes iniciales, finalmente solo 463 fueron asignados de forma aleatoria a alguno de los grupos de tratamiento.</p> <p>El 76% de los pacientes del grupo MTS paso a recibir PMAB en el estudio de extensión (mediana de tiempo: 7 semanas).</p> <p>Motivos de discontinuación: El 75% de los pacientes del grupo PMAB + MTS y el 85 % de los pacientes del grupo MTS suspendieron el tratamiento por progresión de la enfermedad.</p>	<p>Variables principales</p> <p>SLP. Se definió como el tiempo desde el día de la randomización hasta la fecha de progresión radiológica o muerte</p> <p>Variables secundarias</p> <p>Respuesta tumoral objetiva, mediante criterios RECIST modificados.</p> <p>Supervivencia global. Se determina cada 3 meses hasta los 2 años. Se midió como tiempo desde la randomización hasta la muerte.</p>	<p>Eficacia</p> <p>SLP. Diferencia estadísticamente significativa favorable a PMAB: HR = 0,54; IC 95%, 0,44-0,66; p<0,0001. Análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas: HR=0,60; IC 95%, 0,49-0,74; p<0,0001. La mediana de tiempo fue de 8 semanas (IC 95%, 7,9-8,4) en el grupo del PMAB + MTS y de 7,3 (IC 95%, 7,1-7,7) en el grupo MTS.</p> <p>Un análisis post hoc demostró que el beneficio del PMAB solo se daba en pacientes con el gen KRAS no mutado: Hazard ratio (HR) = 0,45; IC 95%: 0,34-0,59; p<0,001, a favor del panitumumab, con una diferencia en la mediana de la SLP de 5 semanas (12,3 vs 7,3). Análisis ajustado por los sesgos potenciales que habrían favorecido al brazo de MTS: HR=0,44; IC 95%, 0,30-0,63; p<0,0001, con una diferencia en la SLP de 8 semanas.</p> <p>PMAB + MTS: 10% y 17%, global y en el grupo de KRAS no mutado respectivamente (todas ellas respuestas parciales). MTS: 0%.</p> <p>HR = 1,00; IC 95%: 0,82-1,220; ns. Mediana de supervivencia global: PMAB + MTS: 6,3 meses. MTS: 6,0 meses.</p> <p>Seguridad:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PMAB + MTS</th> <th>MTS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cualquier EA grado >3</td> <td>35%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Toxicidad cutánea</td> <td>90%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Hipomagnesemia</td> <td>36%</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table>		PMAB + MTS	MTS	Cualquier EA grado >3	35%	20%	Toxicidad cutánea	90%	9%	Hipomagnesemia	36%	1%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>
	PMAB + MTS	MTS																
Cualquier EA grado >3	35%	20%																
Toxicidad cutánea	90%	9%																
Hipomagnesemia	36%	1%																

PMAB: panitumumab; MTS: Mejor terapia de soporte; CCRm: Carcinoma colorrectal metastásico; SLP: supervivencia libre de progresión. RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; HR: Hazard Ratio; EA: Efecto adverso