

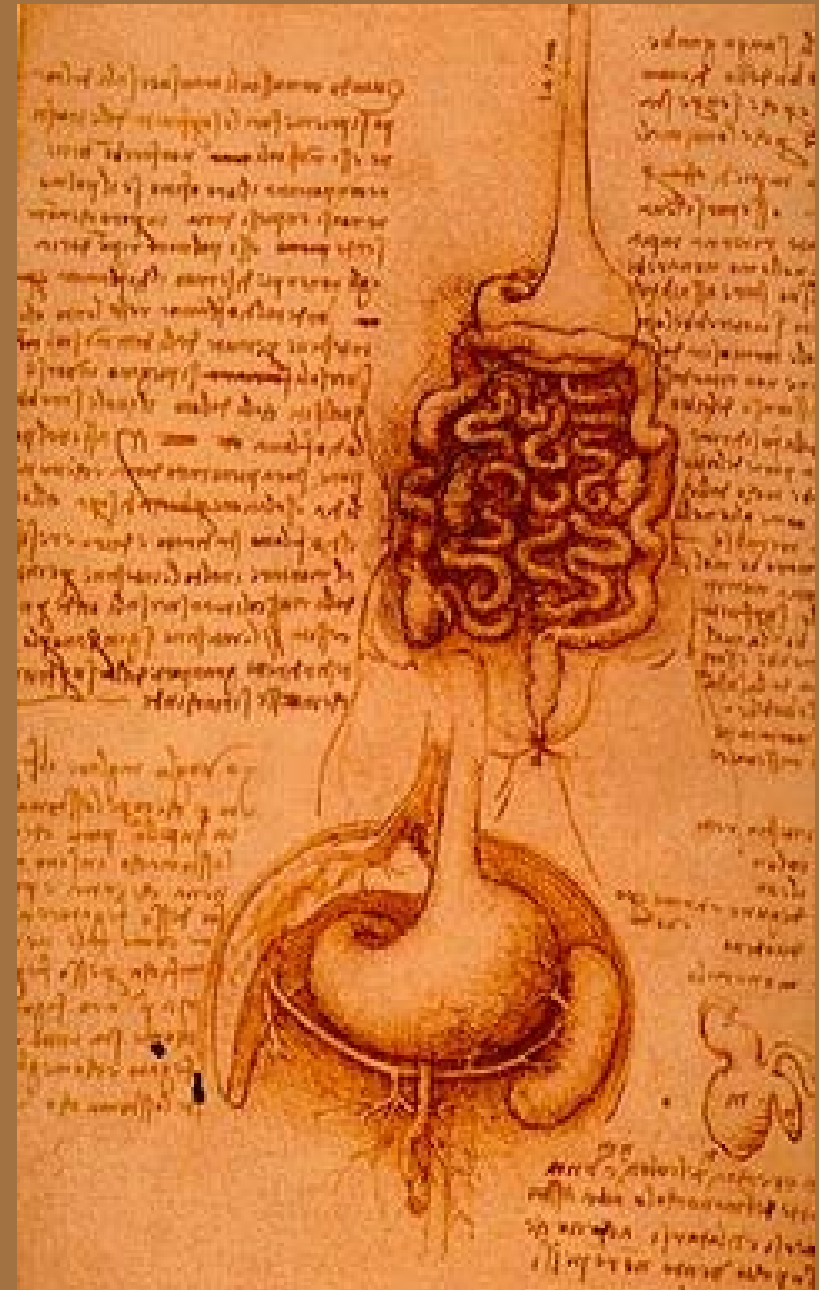
PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD

Romero Soria L¹, Jaraquemada Peláez T², Martín Clavo S¹,
Rivero Cava MS¹, Braga Fuentes JL, Rangel Mayoral JF¹.

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria

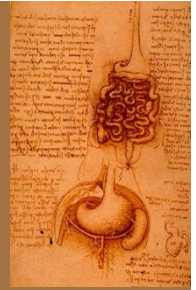
²Servicio de Oncología Médica
Hospital Infanta Cristina, Badajoz

María Teresa Jaraquemada Peláez
Santiago de Compostela, 20 de Octubre de 2011

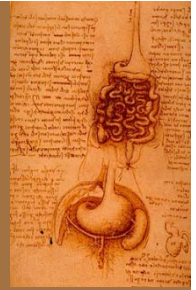


PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD

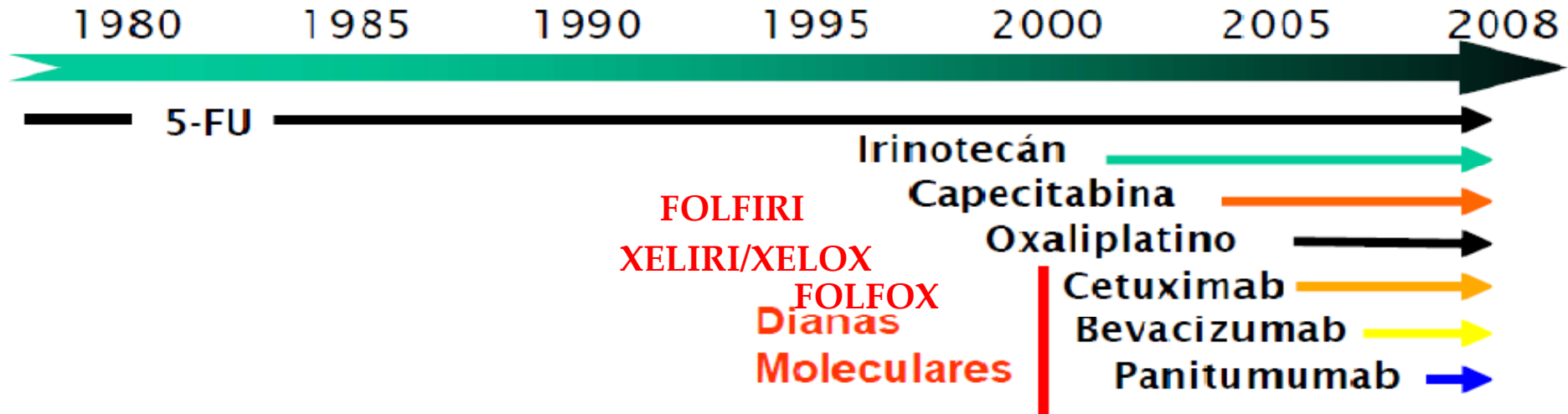
- QUIMIOTERAPIA
- NUEVAS DIANAS MOLECULARES
- PANITUMUMAB
- OBJETIVO
- MATERIAL Y MÉTODOS
- RESULTADOS
- RESULTADOS ESTUDIO PASE III
- CONCLUSIONES



PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD

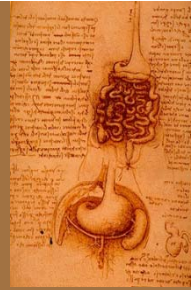


QUIMIOTERAPIA



Tto enfermedad avanzada	<u>Logros terapéuticos</u>
1 ^a , 2 ^a , 3 ^a líneas	→
RR: 50%+	Tto neo-adyuvante mts →
TTP: 9m +	Tto adyuvante tras cirugía mts →
SG: 20 m+	

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



NUEVAS DIANAS MOLECULARES



Objetivo: inhibición de la función e interrumpir la progresión tumoral sin efectos adversos que afecten a las células normales.

1.- Factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG)

Bevacizumab → inhibe la angiogénesis tumoral

2.- Factor de crecimiento epidérmico (EFG)

Cetuximab / Panitumumab

Proteína transmembrana (tirosin kinasa) EGFR

- Dominio extracelular → ligando (TNF- α y EGF)

- Dominio intracelular

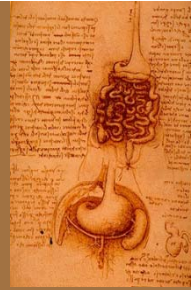
- Dominio interno (tirosin kinasa) → cascada de transducción intercelular

Proliferación/ Diferenciación /Angiogénesis



El CCR es uno de los tumores con sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) **72-89 %** → peor pronóstico y peor respuesta a la quimioterapia

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



PANITUMUMAB

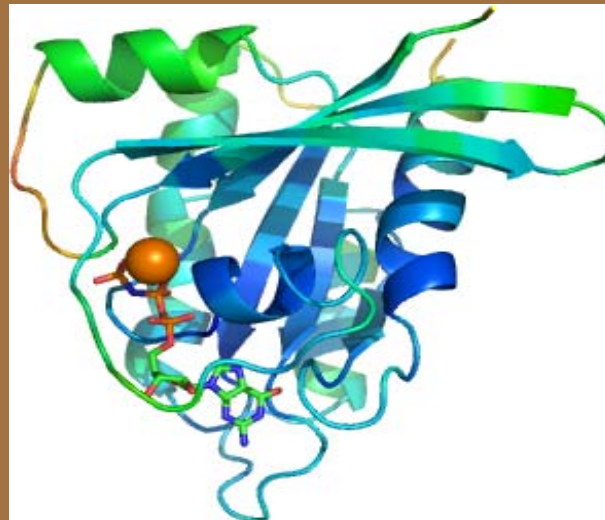
INTRODUCCIÓN

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal humano (Ig G2) que actúa frente al factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

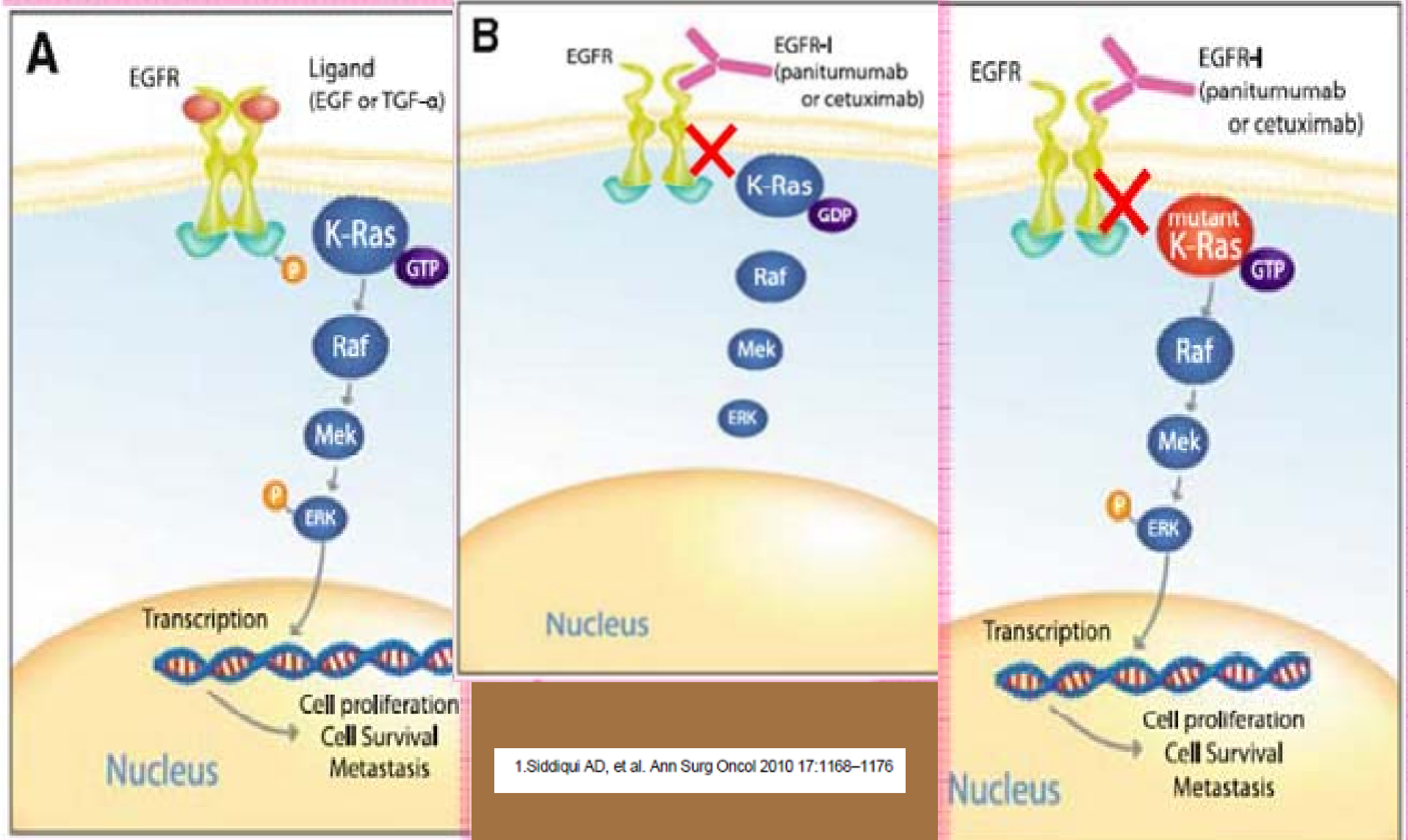
(≠ Cetuximab: humano-murino)

EMEA 2007

Indicado en monoterapia en cáncer colorrectal metastásico que exprese KRAS no mutado, nativo o *wild type* (55-65%) tras el fracaso de regímenes de quimioterapia convencionales.

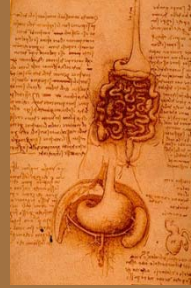


PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD MECANISMO DE ACCIÓN



1. Siddiqui AD, et al. Ann Surg Oncol 2010 17:1168-1176

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



· **Propiedades Farmacocinéticas:**

- Farmacocinética no lineal.
- Distribución: espacio intravascular.
- Semivida de eliminación es de 7 días → 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

· **Dosis** habitual: 6 mg/kg peso cada 2 semanas, tiempo infusión 60 min.

· No requiere:

- Premedicación
- Monitorización
- Disponibilidad de equipos de reanimación
- Dosis de carga

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



Reacciones adversas más notificadas que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes:

Trastornos gastrointestinales

[náuseas (30%), diarrea (27%) y vómitos (22%)]

Trastornos generales

[fatiga (35%)]

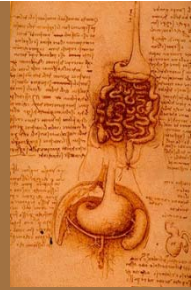
Infecciones e infestaciones

[paroniquia (21%)]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

[prurito (53%), eritema (52%), dermatitis acneiforme (51%), erupción (38%)].

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD

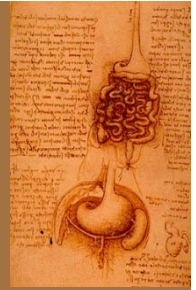


OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de Panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico.



PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



MATERIAL Y MÉTODOS

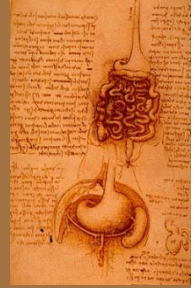
-Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal avanzado que recibieron tratamiento con Panitumumab durante el período de estudio comprendido entre Junio 2009 y Diciembre del 2010.

-A partir de las historias clínicas se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, estadio del tumor, expresión del EGFR y KRAS, línea de tratamiento, pauta posológica, número de ciclos, tipo de respuesta y reacciones adversas.

-La eficacia se evaluó en función de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) y se evaluó mediante estadística actuarial.

-Las reacciones adversas se midieron de acuerdo con la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



RESULTADOS

Se estudiaron 8 pacientes, 6 hombres y 2 mujeres con una edad media de 62 años (45-77), EFGR positivo y KRAS *wild-type*.

Recibieron Panitumumab: 5 pacientes en tercera línea, 2 en cuarta y 1 en segunda línea.

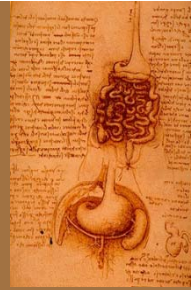
Una dosis media de 400 mg (200-600) mensuales y 4,42 ciclos.

Se utilizó Panitumumab en monoterapia (1) y asociado a otros fármacos:

- Capecitabina en 4
- Irinotecán en 2
- Tegafur en 1

En 2 pacientes se utilizó tras intolerancia a cetuximab.

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



RESULTADOS

Respuesta parcial (RP) en 2 pacientes.
Progresión de la enfermedad en 5 pacientes .
Fallecimiento en 1 paciente.

La mediana del PFS fue de 3 meses (1,65-4,34) y la del OS fue de 36 meses (29,37-42,63), ninguna de ellas con significancia estadística (log rank= 0,260 y 0,179; p= 0,61 y 0,67, respectivamente).

Reacciones adversas:

- Astenia (grado II) en 1 paciente.
- Reacciones dermatológicas (grado I) en 2 pacientes.

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



RESULTADOS ESTUDIO PASE III

(Amado et al. Wild-type KRAS is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 1626-1634)

Randomizado, multicéntrico, comparativo

463 pacientes con CCRm con expresión de EGFR +, tras progresión a fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan

N: 427

- Panitumumab + BSC (n: 208)
- BSC (n: 219)



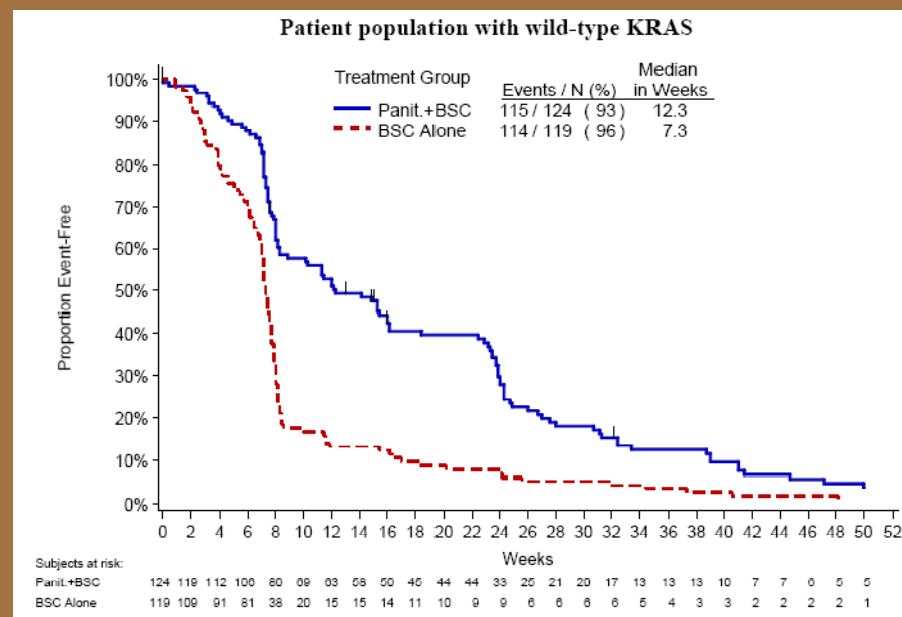
KRAS mutado 43%

Median PFS WT KRAS

- Panitumumab + BSC: 12.3 weeks
- BSC: 7.3 weeks

-HR: 0.45
(95% CI, 0.34 to 0.59)

-Stratified log-rank $P < .0001$



PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



RESULTADOS ESTUDIO PASE III

(Amado et al. Wild-type KRAS is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 1626-1634)

	Panitumumab + BSC WT KRAS	Panitumumab + BSC Mutant KRAS	BSC WT KRAS	BSC Mutant KRAS
PR	17%	0%	0%	0%
SD	34%	12%	12%	8%
PD	36%	70%	75%	60%

Sólo se benefician del tratamiento con panitumumab los enfermos con WT KRAS

Panitumumab **prolonga** la supervivencia libre de progresión en pacientes con CCRm y WT KRAS

No diferencias OS dependiente de grupo de tratamiento ni de estatus KRAS

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



RESULTADOS ESTUDIO PASE III

(Amado et al. Wild-type KRAS is required for Panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 1626-1634)

Toxicidad cutánea:

-90-98% Panitumumab → mayor severidad ↔ con mayor PFS y OS

-9% BSC

Tolerabilidad aceptable → toxicidad cutánea característica de los inhibidores de EGFR y asociada a respuesta clínica positiva.

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: RESPUESTA Y SEGURIDAD



CONCLUSIONES

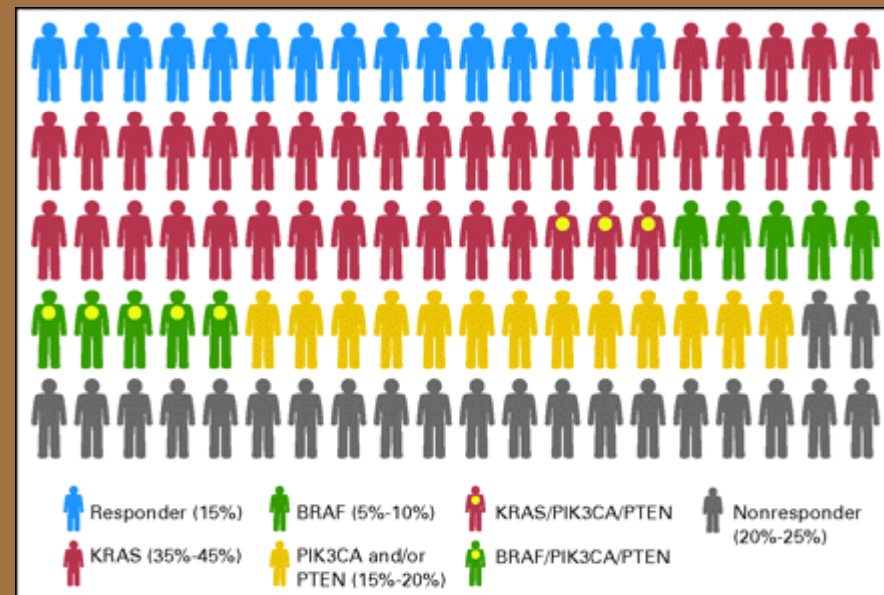
La utilización de Panitumumab no mostró resultados estadísticamente significativos en cuanto a PFS.

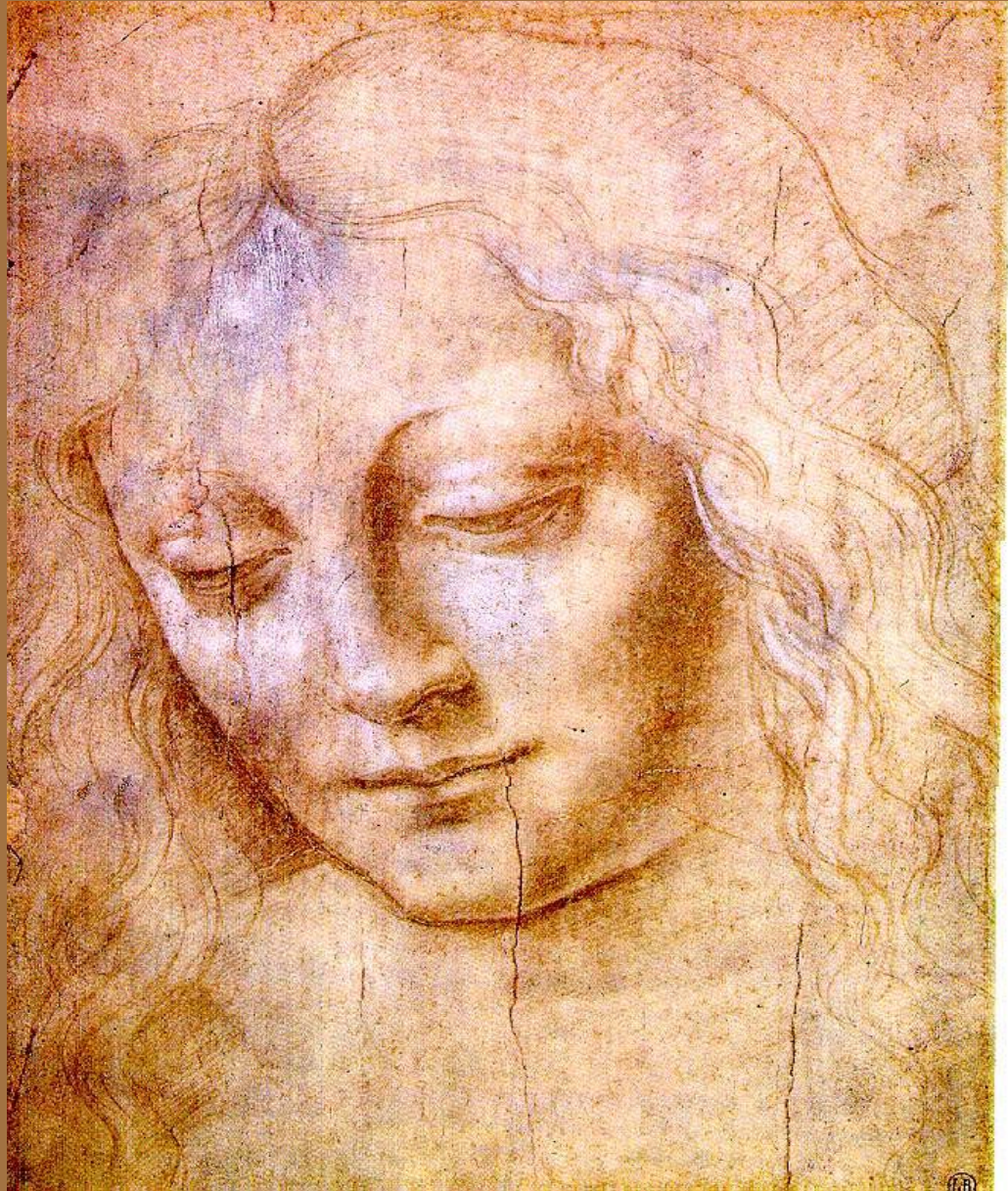
Limitaciones: escaso número de pacientes y estudio retrospectivo.

Por su perfil de seguridad, tolerabilidad y su cómoda administración, puede considerarse una alternativa terapéutica en el manejo del cáncer colorrectal, sobre todo en pacientes que no toleren cetuximab.

El frecuente uso fuera de indicación hace necesario un seguimiento más estrecho e individualizado del paciente.

Es necesario realizar más ensayos para valorar eficacia y seguridad, así como estudios con otros fármacos anti-EGFR.



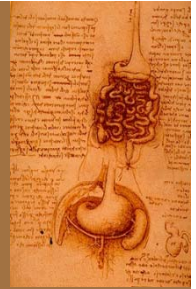


MUCHAS GRACIAS





PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: TOTAL COSTE TRATAMIENTO MENSUAL (VIALES)



	Coste total medic.	Coste total hospital de día	Total coste tratamiento
Vectibix®	3.429 €	358 €	3.786€
Erbix®	4.203 €	716 €	4.919€
Coste de Vectibix® respecto a Erbitux®	-18,4%	-50,0%	-23,0%

En el análisis según el número de viales necesario para tratar un paciente medio oncológico (11) Vectibix® supone un coste de tratamiento un 23,0% inferior a Erbitux® debido tanto al menor coste de la medicación (-18,4%), como a la menor utilización del hospital de día (-50%)*

* Considerando los tiempos de administración de Vectibix® y Erbitux® según su ficha técnica, y considerando un periodo de 20 semanas, que es el horizonte temporal basado en la media de infusiones de panitumumab recibidas en el ensayo pivotal fase III de Vectibix® para obtener la indicación (3)

Vectibix® (panitumumab). Ficha técnica. Laboratorios AMGEN; Erbitux® (cetuximab). Ficha técnica. Laboratorios Merck-Serono;

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

(11) Gómez-Candela C, Luengo MC, Cos AI, et al. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. Nutr. Hosp (2003), 18 (6) 353-357

ADVERTENCIA: Estos resultados proceden de un modelo de Evaluación Económica para asistir en la toma de decisiones. Los resultados pueden variar en función de los supuestos considerados en el análisis y debe ser interpretados con cautela.

PANITUMUMAB EN CANCER DE COLON METASTÁSICO: TOTAL COSTE TRATAMIENTO MENSUAL (VIALES)



La administración de Panitumumab, según ficha técnica, supone una reducción en la disposición de tiempo en el hospital de más del 75%

El uso de Panitumumab frente Cetuximab podría representar un ahorro para el Sistema Nacional de Salud

