



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

## **Raccomandazioni evidence-based**

### ***Panitumumab***

Carcinoma colon-rettale metastatico  
*(I linea di terapia)*

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 36  
Ottobre 2014

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**



**Regione Emilia-Romagna**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*  
Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Panitumumab—Carcinoma colon rettale metastatico (I linea di terapia). Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, ottobre 2014

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

Vectibix è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type:

- in prima linea in associazione con FOLFOX.
- in seconda linea in associazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan).
- come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in prima linea in combinazione con FOLFOX?

### Raccomandazione

#### Positiva debole

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type, panitumumab, in prima linea, in combinazione con FOLFOX **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di panitumumab in associazione a FOLFOX **intorno al 50%** dei pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### *Quesito clinico*

Nei pazienti adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in prima linea in combinazione con FOLFOX?

## Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

### **Douillard JY et al. 2010 (PRIME study)**

Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato l'efficacia di panitumumab (anticorpo monoclonale anti-EGFR umanizzato; ev gg 1 ogni 14) più FOLFOX, gg1-2 ogni 14, con il solo FOLFOX, gg1-1 ogni 14, in 1183 pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico, non precedentemente trattato per la fase avanzata (I° linea). Dopo l'arruolamento di 900 pazienti il protocollo è stato emendato per cui sono stati arruolati solo pazienti con malattia KRAS wild type e sono stati valutati tutti retrospettivamente (93%) per lo stato mutazionale. I pazienti arruolati, con età mediana di 62 anni, prevalentemente con PS 0-1 (PS 2: 5%) venivano randomizzati 1:1 tra P-FOLFOX vs FOLFOX da solo, da proseguire fino a progressione o tossicità inaccettabile. Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sottoposta a revisione centralizzata in cieco, esito secondario la sopravvivenza globale (OS), in relazione allo stato mutazionale di KRAS. Complessivamente le caratteristiche della popolazione erano ben bilanciate tra i due bracci, ad eccezione di pazienti con maggior numero di siti metastatici, LDH e CEA elevati al basale, nel gruppo sottoposto al trattamento sperimentale. Con l'aggiunta di panitumumab la PFS migliora nei pazienti con KRAS wt di 1.6 mesi (9.6 vs 8.0 mesi; HR=0.80; P=.02). Nei pazienti con KRAS mutato la PFS è inferiore di 1.5 mesi nei pazienti trattati con la terapia sperimentale (7.3 vs 8.8 mesi; HR 1.29; P=.02). La OS nei pazienti wild type migliora di 4.2 mesi (HR 0.83; P=.072). Nei pazienti mutati la OS è stata di 15.5 mesi se trattati con anche panitumumab, rispetto ai 19.3 mesi se sottoposti al solo FOLFOX (HR1.24; P=.068). Nei wild type il RR migliora del 7% (55% vs 48%; P=.068). Nei mutati l'RR è stato del 40% in entrambi i trattamenti. Le tossicità più frequenti dovute all'anti-EGFR sono state quella cutanea (96% dei pazienti trattati con panitumumab: 36% di grado 3-4), la diarrea (di grado 3-4 18% vs 9%) e la ipomagnesemia (grado 3-4 6% vs <1%). Ci sono stati 2 eventi fatali correlati al trattamento per braccio: quelli dovuti al panitumumab sono state polmoniti.

### **Douillard JY et al. 2013 (PRIME study)**

L'aggiornamento dei dati di efficacia dell'associazione in base all'analisi dello stato mutazionale di all RAS (KRAS esone 3 e 4, NRAS esone 2,3,4, BRAF esone 15) ha documentato un miglioramento della PFS, nei 512 pazienti senza alcuna mutazione, di 2.2 mesi (10.1 vs 7.9 mesi; HR0.72; P=0.004). Nella stessa popolazione la OS migliora di 5.8 mesi (26.0 vs 20.2; HR 0.78; P=0.04). Il 17% dei pazienti con KRAS wild type ha poi mostrato altre mutazioni di RAS: queste hanno determinato un peggioramento dei dati di efficacia con l'aggiunta di panitumumab alla chemioterapia. La mutazione di BRAF è sostanzialmente un fattore prognostico negativo, più che predittivo.

**Validità interna:** Studio sponsorizzato, inizialmente riguardante una popolazione non selezionata in base allo stato mutazionale di RAS

**Coerenza tra studi:** unico studio di fase III

**Trasferibilità nella pratica clinica:** popolazione selezionata per buon Performance Status (PS 0-1: 95%)

**Stime imprecise:** niente da rilevare

Sulla base delle considerazioni sopra riportate, **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel MODERATA.**

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 10 favorevole)

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita da tutti i membri presenti del panel come **POSITIVA DEBOLE**. (votazione: 10 positiva debole).

## Raccomandazione

**Positiva  
debole**

Nei pazienti adulti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type, panitumumab, in prima linea, in combinazione con FOLFOX **può essere utilizzato** (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità:** *moderata* ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi:** *favorevole* 😊

## Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di panitumumab in associazione a FOLFOX **intorno al 50%** dei pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type.

## Bibliografia

EMA. EPAR Assessment Report: VECTIBIX. Procedure No.: EMEA/H/C/000741/II/0017. Marzo 2011. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000741/WC500118765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500118765.pdf))

Douillard JI. 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.

Douillard JY. Et Al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
😞	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di panitumumab
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione