



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Panitumumab

Carcinoma colon-rettale metastatico RAS wild type
(tutte le linee di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 36
Aggiornamento dicembre 2014

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

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

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 RAS wild type (tutte le linee di terapia). Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, ottobre 2014- Aggiornamento dicembre 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 1

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.

Quesito clinico 2

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in seconda linea in associazione con FOLFIRI?

Raccomandazione

Negativa debole

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) panitumumab in associazione con FOLFIRI in seconda linea **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di panitumumab in associazione a FOLFIRI **intorno al 20%** dei pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) **e non precedentemente trattati con anti-EGFR** .

Quesito clinico 3

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type panitumumab in monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan **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 monoterapia **intorno al 50%** dei pazienti, dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan **e non precedentemente trattati con anti-EGFR**.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

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; somministrato ev al giorno 1 ogni 14 più FOLFOX, ai gg 1 ogni 14, con il solo FOLFOX, gg 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 wild type (wt) di 1.6 mesi (9.6 vs 8.0 mesi; HR=0.80; P=.02). Nei pazienti con KRAS mutato, invece, 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 tasso di risposta obiettiva (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.

QUALITÀ DELLE EVIDENZE:

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.

Quesito Clinico 2

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in seconda linea in associazione con FOLFIRI?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Peeters M. et Al. JCO 2010 (20050181 study)

Studio RCT di fase III multicentrico in aperto, che ha confrontato l'efficacia di panitumumab (anticorpo monoclonale anti-EGFR umanizzato; 6 mg/kg ev gg 1 ogni 14) + FOLFIRI con il FOLFIRI da solo in pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico, già trattato per la fase avanzata con chemioterapia a base di fluoropirimidine (escluso irinotecan) e che non avevano ricevuto trattamenti con farmaci anti-EGFR. Al termine dell'arruolamento, prima di ogni analisi di efficacia, il protocollo è stato emendato (stratificazione per stato di KRAS) e i 1186 pazienti sono stati valutati per stato mutazionale di KRAS. I pazienti, con età mediana compresa tra i 60 e i 64 anni, prevalentemente con PS 0-1 (PS 2: 6%) sono stati randomizzati 1:1 tra P-FOLFIRI (541) e FOLFIRI da solo (542), da proseguire fino a progressione o tossicità inaccettabile e stratificati per precedente oxaliplatino (sì/no), precedente bevacizumab (sì/no) e PS (0-1 vs 2). Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sottoposta a revisione centralizzata in cieco, secondario la sopravvivenza globale, in relazione allo stato mutazionale di KRAS. Complessivamente le caratteristiche della popolazione erano ben bilanciate tra i due bracci. Con l'aggiunta di panitumumab la PFS è migliorata nei pazienti con KRAS wild type (wt) di 2.0 mesi (5.9 vs 3.9 mesi; HR=0.73; P=.004). Nei pazienti con KRAS mutato la PFS non differisce in modo statisticamente significativo (5.0 vs 4.9 mesi; HR 0.85; P=.14). Il vantaggio in PFS è presente a favore dell'aggiunta di panitumumab in tutti i sottogruppi di popolazione analizzata. Tra i due trattamenti, nei pazienti wt, non vi sono differenze statisticamente significative in termine di sopravvivenza globale (mOS 14.5 vs 12.5 mesi; HR 0.85; P=.12). La OS nei pazienti mutati è stata di 11.8 mesi con l'aggiunta di panitumumab e di 11.1 mesi con il FOLFIRI da solo (HR 0.94). Il 31% dei pazienti nel braccio di controllo è andato incontro a cross over e le terapie nelle linee successive appaiono ben bilanciate. Il tasso di risposta obiettiva (RR), valutato centralmente in cieco, nei pazienti wt trattati con panitumumab è stato del 35% rispetto al 10% con il solo FOLFIRI (P<.001). Nei pazienti mutati è stato rispettivamente del 13% e 14%. Nei pazienti wt gli eventi avversi di grado 3-4 sono aumentati, con l'aggiunta di panitumumab, del 25% (68% vs 43%) e quelli seri del 10% (41% vs 31%). Gli eventi fatali sono stati 5% vs 6% (in cui però erano comprese anche morti per progressioni). Gli eventi fatali correlati al trattamento sono stati 2 nel braccio con panitumumab (diarrea e ileo paralitico) e 4 con FOLFIRI (2 sepsi, 1 IMA e 1 decadimento delle condizioni generali). Nei pazienti mutati gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati del 62% e del 40% rispettivamente nei due bracci; seri 37% vs 30% e fatali 7% vs 5%. Correlati al trattamento 1 evento per gruppo (1 IMA e 1 ictus).

Peeters M. et Al. Annals of Oncology 2014 (20050181 study)

Aggiornamento dei dati di efficacia dello studio, dopo un follow-up mediano di 63 settimane. La PFS nei pazienti wt trattati con panitumumab è di 6.7 mesi vs 4.9 mesi per quelli nel braccio standard (HR 0.82; P=0.023). Nei pazienti mutati, la PFS mediana è simile nei due trattamenti (5.3 vs 5.4 mesi; HR 0.94; P=0.56). Nei pazienti wt la OS è stata di 14.5 vs 12.5 mesi (HR 0.92; P= 0.37). Nei mutati la OS è apparsa simile nei 2 bracci, suggerendo che l'aggiunta di panitumumab al FOLFIRI non determina un effetto dannoso. Anche il tasso di risposta obiettivo (ORR) è migliore nei pazienti wt che vengono trattati con panitumumab (36% vs 10%; odds ratio 5.50; P<0.0001).

QUALITA' DELLE EVIDENZE:

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

Coerenza tra studi: niente da rilevare

Trasferibilità nella pratica clinica: popolazione selezionata per buon Performance Status (PS 0-1: 94%)

Sime 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 (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Il numero dei votanti differisce rispetto a quello riportato per il quesito 1 poiché le votazioni per la seconda e successive linee di terapia sono avvenute in due diverse riunioni.

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel come **INCERTO**. In particolare 8 membri hanno espresso il giudizio di "incerto", 2 di "favorevole" e 1 di "sfavorevole")

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA DEBOLE**. (In particolare, 7 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole", 2 di "positiva debole" e 1 di "negativa forte").

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) panitumumab in associazione con FOLFIRI in seconda linea **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati) **(negativa debole)**

Raccomandazione formulata sulla base di:

Evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di panitumumab in associazione a FOLFIRI **intorno al 20%** dei pazienti con carcinoma colon-rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) **e non precedentemente trattati con anti-EGFR** .

Quesito Clinico 3

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type è raccomandabile l'utilizzo di panitumumab in monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Van Cutsem E et al. JCO 2007

Studio di fase III, RCT, multicentrico in aperto, che ha confrontato l'efficacia di panitumumab (anticorpo monoclonale anti-EGFR umanizzato; 6 mg/kg ev gg 1 ogni 14) + Best Supportive Care (BSC) con la sola BSC in pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico, EGFR positivo, già trattato per la fase avanzata con chemioterapia a base di fluoropirimidine, irinotecan e oxaliplatino e che non avevano precedentemente ricevuto trattamenti con farmaci anti EGFR. Obiettivo principale era la PFS (rivalutata centralmente in cieco); secondari la sopravvivenza globale, la percentuale di risposta (RR) rivalutata centralmente in cieco, la tossicità. Da gennaio 2004 a giugno 2005, 1040 pazienti sono stati selezionati e 463 randomizzati 1:1 (stratificati per Performance Status e per regione geografica di provenienza) al trattamento P+BSC (231) o BSC da sola (232). Era concesso il cross over (76%). La PFS è migliorata in modo statisticamente significativo nel braccio sottoposto a trattamento attivo, con una riduzione del rischio di progressione del 46% (PFS mediana è risultata di 8 settimane nel gruppo panitumumab vs 7.3 settimane nel gruppo BSC (Δ = circa 5 gg); HR 0.54; $P < .0001$). La percentuale di risposta è risultata migliore nel braccio P+BSC, 10% vs 0% ($P < .0001$) con un tempo mediano alla risposta di 7.9 settimane e una durata di risposta mediana di 17 settimane. La sopravvivenza non ha mostrato differenze tra i due gruppi. La comparsa di tossicità cutanea di grado 2-4 sembrava essere correlata al miglioramento in termini di PFS e OS. La tossicità cutanea ha interessato il 90% dei pazienti trattati con P+BSC (9% con la sola BSC). Si è verificata una sola interruzione del trattamento per tossicità cutanea e 1 per ipersensibilità, e non vi sono state morti correlate al farmaco. Il 36% ha avuto ipomagnesemie (3% di grado 3-4).

Amado R . et Al. JCO 2008

L'analisi dello stato mutazionale di KRAS è stato effettuata sul 92% dei pazienti che erano stati inclusi nell' RCT di confronto con la sola BSC (427/463), l'analisi ha mostrato come l'assenza di mutazioni (57%) sia correlato con una migliore PFS 12.3 settimane vs 7.3 settimane (HR 0.45; $P < .0001$). Il tasso di risposta (RR) è stato di 17% vs 0% rispettivamente nel gruppo panitumumab e BSC; la sopravvivenza si è modificata a vantaggio del trattamento attivo (HR 0.67).

QUALITA' DELLE EVIDENZE:

Validità interna: lo studio di Van Cutsem, JCO 2007, è uno studio sponsorizzato, riguardante una popolazione non selezionata in base allo stato mutazionale di RAS, la valutazione per stato mutazionale di KRAS è stata effettuata con un'analisi a posteriori sulla stessa popolazione dello studio originario, al fine di verificare se l'effetto di panitumumab sulla PFS differiva per stato mutazionale di KRAS.

Coerenza tra studi: unico studio di fase III

Trasferibilità nella pratica clinica: popolazione selezionata per buon Performance Status (PS 0-1: 94%)

Sime 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 (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

Il numero dei votanti differisce rispetto a quello riportato per il quesito 1 poiché le votazioni per la seconda e successive linee di terapia sono avvenute in due diverse riunioni.

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel come **FAVOREVOLE**, in particolare 9 membri hanno espresso il giudizio di "favorevole", 2 di "incerto".

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita da membri presenti del panel come **POSITIVA DEBOLE**, in particolare 7 membri hanno espresso il giudizio di "positiva debole", 3 di "positiva forte", 1 di "negativa debole".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con carcinoma colon rettale metastatico (MCRC) RAS wild-type panitumumab in monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan **può essere** utilizzato (in pazienti selezionati, ben informate e motivate)

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 monoterapia **intorno al 50%** dei pazienti, dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan **e non precedentemente trattati con anti-EGFR.**

Bibliografia

EMA. EPAR Assessment Report: VECTIBIX. Procedure No.: EMEA/H/C/000741/III/0017. Marzo 2011. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500118765.pdf)

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.

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

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 -20050181 study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4706-4713.

Peeters M. et Al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2014; 25: 107–116.

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; 25:1658-1664.

Amado R. et Al. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-1634.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole
☹ incerto
☹ sfavorevole

● **PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].
● As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

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

