

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PANITUMAB ATC L01XC08 (VECTIBIX®)

Presentata da Dott. S. Ortu – ASL 2

In data febbraio 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma colo- rettale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, in presenza del gene KRAS non mutato (wild-tipe).

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il tumore del colon-retto (CRC) costituisce la terza causa di cancro diagnosticata tra gli uomini e le donne negli Stati Uniti. Nonostante ciò la mortalità per tale neoplasia è diminuita sia per la diagnosi precoce che per il miglior trattamento.

Per anni il fluoruracile (5-FU) ha rappresentato l'unico farmaco approvato per tale neoplasia. Dal 1996 sei nuovi agenti (irinotecano, oxaliplatino, capecitabina, bevacizumab, cetuximab, panitumumab) sono stati approvati negli Stati Uniti ed in Europa per il trattamento del cancro del colon-retto metastatico.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'irinotecano e l'oxaliplatino hanno contribuito ad incrementare la sopravvivenza globale dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico. Generalmente entrambe le molecole sono utilizzate in associazione con il 5-FU e l'acido folinico come trattamenti di prima linea. L'irinotecano, inoltre, conferisce un beneficio ai pazienti con CRC refrattario al trattamento con 5-FU, mentre l'oxaliplatino può essere efficace nei pazienti refrattari all'irinotecano.

Inoltre, è stato dimostrato che l'oxaliplatino in associazione al 5-FU (FOLFOX®) e l'irinotecano in combinazione al 5-FU (FOLFIRI®) possono essere usati in maniera sequenziale, indipendentemente dall'ordine, determinando una sopravvivenza mediana di 21 mesi.

L'introduzione nella pratica clinica di agenti biologici come il bevacizumab, cetuximab e panitumumab in associazione alla chemioterapia hanno determinato un miglioramento del tasso di risposte, della progressione libera da malattia e della sopravvivenza globale. Recentemente è stato dimostrato che la sensibilità del tumore agli anticorpi monoclonali (cetuximab e panitumumab) è correlata con lo stato del gene *KRAS* piuttosto che con il grado di iperespressione dell'EGFR, valutata tramite immunoistochimica (IHC), o con l'amplificazione del gene dell'EGFR, valutata tramite FISH. Tumori con mutazioni puntiformi nel codone 12 e 13 del gene *KRAS* codificano per una proteina costitutivamente attiva. Quindi, se il pathway intracellulare è costitutivamente attivo, le cellule sono capaci di progredire anche se l'EGFR è bloccato attraverso l'utilizzo di anticorpi diretti contro il dominio extracellulare, quali cetuximab o panitumumab. Queste mutazioni sono presenti, in circa il 30-40% dei

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

tumori del CRC, mentre il 60-70% non posseggono tali mutazioni e sono sensibili al cetuximab ed al panitumumab. Pertanto, essendo entrambi i farmaci efficaci nel 60-65% dei pazienti con stato mutazionale "**wild type**" del gene KRAS, si evidenzia la necessità di un test genetico preventivo dei pazienti prima di decidere la terapia più adatta, peraltro già prevista dalle indicazioni dei due farmaci.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il Panitumumab è classificato in classe H

(VECTIBIX fiale da 100 mg in 5 ml VECTIBIX fiale da 200 mg in 10 ml VECTIBIX fiale da 400 mg in 20 ml)

La dose di Vectibix raccomandata è di 6 mg/kg di peso corporeo e viene somministrata ogni 2 settimane.

Prima dell'infusione, Vectibix deve essere diluito in una soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9%, fino a raggiungere una concentrazione finale non superiore a 10 mg/ml.

Vectibix deve essere somministrato per via endovenosa (e.v.), mediante pompa per infusione e con una linea periferica o un catetere a permanenza dotato di un filtro in linea di 0,2 o 0,22 micrometri a basso legame proteico.

Il tempo di infusione raccomandato è di circa 60 minuti. Dosi superiori a 1000 mg devono essere infuse nell'arco di circa 90 minuti. Prima e dopo la somministrazione di Vectibix si deve pulire la linea di infusione, facendovi fluire una soluzione di cloruro di sodio, per evitare la miscelazione con altri medicinali o soluzioni e.v. Non somministrare come bolo o e.v.

Vectibix è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma colo-rettale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene K-RAS (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (**wild-tipe**).

La rilevazione dell'espressione del K-RAS non mutato deve essere effettuata da un laboratorio con adeguata esperienza clinica che utilizzi metodi validati.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Panitumumab come terapia di I° linea nel tumore del colon-retto metastatico

Recentemente, al Congresso Europeo "ECCO/ESMO" di Berlino del settembre 2009, sono stati presentati i dati, sotto forma di abstract, dello studio clinico randomizzato di fase III, conosciuto come studio "**PRIME**" avente come endpoint primario la sopravvivenza libera da progressione. In questo studio panitumumab associato al regime FOLFOX (5-FU in bolo e in infusione continua, acido folinico, oxaliplatino) in pazienti con stato mutazionale di KRAS "**wild type**" ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (PFS) di 1,6 mesi, rispetto ai pazienti trattati con il solo regime FOLFOX (9,6 mesi vs 8 mesi, $p = 0.02$) (6). Anche le risposte obiettive sono state superiori nel braccio comprendente panitumumab e nei pazienti con KRAS wild-type rispetto ai pazienti trattati con il solo FOLFOX (55% vs 48%). La mediana di sopravvivenza globale, che costituiva invece l'endpoint secondario, è stata di 23,9 mesi per il gruppo trattato con panitumumab versus 19,7 mesi per il gruppo trattato con il regime FOLFOX da solo ($p = 0.072$). Pertanto si può concludere affermando

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

che il panitumumab somministrato in associazione a FOLFOX, come terapia di prima linea in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico, è in grado di ridurre del 20% il rischio di progressione di malattia (PFS). Contrariamente a quanto sopra descritto, Panitumumab non può essere somministrato in prima linea in associazione ad altri agenti biologici come l'anticorpo monoclonale anti VEGF bevacizumab. Infatti uno studio clinico controllato randomizzato di fase III, denominato PACCE, ha valutato l'attività terapeutica dell'associazione bevacizumab/oxaliplatino o bevacizumab/irinotecano con o senza panitumumab. Lo studio è stato chiuso precocemente per l'importante tossicità dovuta alla verosimile associazione tra i due agenti biologici. (7)

Panitumumab come terapia di II° linea nel tumore del colon-retto metastatico

Sempre allo stesso Congresso Europeo di BERLINO "ECCO/ESMO" del settembre 2009 sono stati presentati i dati di un altro abstract di uno studio condotto su 1183 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico precedentemente trattati con regimi contenenti oxaliplatino, bevacizumab e fluoropirimidine (8). In questo trial il panitumumab utilizzato in associazione al regime FOLFIRI (5-FU in bolo e in infusione continua, acido folinico, irinotecano) come terapia di II° linea in pazienti con KRAS "wild-type" ha mostrato un vantaggio in termini di PFS rispetto ai pazienti trattati con il solo regime FOLFIRI (rispettivamente 5,9 mesi versus 3,9 mesi). Anche i dati sulla sopravvivenza globale del sottogruppo di pazienti con KRAS "wild-type" sono stati a favore del braccio di combinazione Panitumumab/FOLFIRI rispetto alla sola terapia standard (14,5 vs 12,5 mesi).

Panitumumab come terapia di III° linea nel tumore del colon-retto metastatico

Lo studio registrativo, multicentrico, randomizzato e controllato, è stato condotto in 463 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico positivo all'EGFR, dopo il fallimento dei regimi a base di oxaliplatino e irinotecano. Randomizzazione 1:1 a Vectibix a 6 mg/kg, somministrato una volta ogni 2 settimane più BSC (best supportive care) versus BSC da sola. I pazienti sono stati trattati fino a progressione di malattia o di tossicità inaccettabile. Dopo la progressione della malattia i pazienti trattati con sola BSC sono stati eleggibili per un cross-over a uno associato, in cui sono stati trattati con Vectibix alla dose di 6 mg/kg una volta ogni 2 settimane. L'end point primario è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Le percentuali di sopravvivenza libera da progressione nella prima visita programmata (settimana 8) sono state del 45,5% per Vectibix+BSC e del 24,6% per BSC da sola, con una differenza del 20,9% (IC al 95%: 12,4%, 29,4%).

Non si è osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale.

Questo potrebbe essere legato ai pazienti che hanno ricevuto Vectibix dopo progressione rispetto a quelli che sono stati randomizzati a BSC..

La risposta del tumore è stata determinata in un'analisi centralizzata secondo i criteri RECIST modificati. Nel complesso, il 9,5% (IC al 95%: 6,1, 14,1) dei pazienti trattati con Vectibix più BSC e lo 0% (IC al 95%: 0,0 1,6) dei pazienti trattati con la sola BSC hanno presentato una risposta obiettiva confermata (risposta parziale), con malattia stabile rispettivamente nel 26% e nel 10% dei pazienti. Nei 176 pazienti che sono stati trattati con

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Vectibix, dopo progressione avvenuta con BSC da sola, la percentuale di risposta (valutazione dello sperimentatore) è stata di 11,4% (IC al 95%: 7,1 , 17,0).

Il rapporto tra stato delle mutazioni di K-RAS, determinato in tessuti tumorali conservati in paraffina e l'esito clinico è stato valutato in un'analisi retrospettiva.

Le percentuali di sopravvivenza libera da progressione nella prima visita programmata (settimana 8) nel gruppo K-RAS mutante sono state del 21,4% per Vectibix + BSC e del 28% nella sola BSC, con una differenza del – 6,6% (IC al 95%:-19,0, 5,9). In entrambi i gruppi di trattamento non si sono osservate differenze sulla sopravvivenza globale.

Nel gruppo K-RAS **wild-tipe** il tasso di risposta è stato 17% per il Vectibix e 0% per la BSC.

Nel gruppo K-RAS mutante non è stata rilevata alcuna risposta nei due bracci di trattamento. I tassi di patologia stabile nel gruppo K-RAS **wild-tipe** sono stati del 34% per il Vectibix e del 12% per il BSC.

Le percentuali con malattia stabile nel gruppo K-RAS mutante sono state il 12% per il Vectibix e l'8% per la BSC.

La percentuale di risposta (valutazione dello sperimentatore) nei pazienti che sono passati al Vectibix, dopo progressione con la sola BSC, è stata del 22% (IC al 95%: 14,0, 31,9) per quelli affetti da tumori K-RAS **wild-tipe** e dello 0% (IC al 95% 0,0 4,3) per quelli con tumori K-RAS mutante.

Panitumumab e qualità della vita

Una recente analisi retrospettiva condotta su 463 pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico ha messo in evidenza una stretta correlazione tra il grado di tossicità cutanea e l'outcome dei pazienti trattati con Vectibix in monoterapia. In questo studio, i pazienti che presentavano una tossicità uguale o maggiore al grado 2 hanno riportato una più lunga sopravvivenza ed una migliore qualità della vita. Pertanto come già dimostrato in precedenti studi con altri anticorpi monoclonali, la tossicità cutanea prodotta da panitumumab rappresenta un marker surrogato di risposta al trattamento con l'anticorpo stesso (9).

La tollerabilità si è dimostrata complessivamente buona. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente (90% dei casi) sono reazioni cutanee: rash, , eritema, prurito, desquamazione, cute secca, fessurazioni cutanee. Anche la diarrea è stata una reazione comune. Meno comuni (da 1/100 a 1/10): disturbi del metabolismo quali ipomagnesemia, ipocacemia, disidratazione, ipokaliemia), emesi, dispnea, tosse, cefalea, congiuntivite, xeroftalmia, stomatite secchezza delle fauci, alopecia. Gli eventi avversi sono stati di grado 1 e 2 nella maggior parte dei casi. La sospensione permanente della terapia si è resa necessaria molto raramente.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Panitumumab è un anticorpo monoclonale ricombinante **umano** con elevata affinità e specificità per l'EGFR umano. Esso inibisce l'autofosforilazione del recettore indotta da tutti i ligandi dell'EGFR e blocca in questo modo gli stimoli che attivano il K-RAS. Quest'ultimo è un oncogene che codifica per una proteina legante il GTP e coinvolta nella traduzione del segnale.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Molti stimoli, compreso quello mediato dall'EGFR, attivano K-RAS che a sua volta attiva altre proteine che promuovono la proliferazione cellulare, bloccano l'apoptosi e stimolano l'angiogenesi.

In molti tumori umani si verificano di frequente delle mutazioni del K-RAS che hanno un ruolo importante nell'oncogenesi e nella progressione tumorale oltre che determinare una minore risposta ai farmaci anti EGFR

Dagli studi effettuati si evince che panitumumab è in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia sia in pazienti naive che in pazienti precedentemente trattati, dimostrando in prima e seconda linea anche un trend di miglioramento in termini di sopravvivenza globale.

Il reale vantaggio è ottenuto, come dimostrato nello studio registrativo, in pazienti già precedentemente sottoposti a più linee di terapia e in progressione di malattia. In questa fase della malattia spesso vengono trattati pazienti ormai chemiorefrattari e con importanti co-morbidità, tali da controindicare l'associazione di un anticorpo monoclonale alla chemioterapia.

Panitumumab rappresenta l'unico anticorpo monoclonale che ha dimostrato la sua efficacia terapeutica, sia in termini di miglioramento della PFS che della qualità della vita, anche se somministrato in monoterapia. Inoltre, trattandosi di un anticorpo monoclonale interamente umano le reazioni allergiche durante la somministrazione rappresentano un evento raro e pertanto l'infusione del farmaco non richiede alcuna premedicazione con terapia steroidea e antistaminica contrariamente a quanto accade con l'anticorpo monoclonale chimerico denominato cetuximab che richiede una importante premedicazione essendo descritte in letteratura severe reazioni allergiche infusionali (3% circa) che richiedono la sospensione definitiva del farmaco

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Rappresenta un'alternativa terapeutica in pazienti ormai chemioresistenti e impossibilitati ad effettuare qualunque tipo di trattamento chemioterapico, neanche con finalità palliativa, migliorandone la qualità della vita e la progressione libera da malattia.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

VECTIBIX fiale da 100 mg in 5 ml prezzo ex factory 425,00 euro (IVA esclusa)

VECTIBIX fiale da 200 mg in 10 ml prezzo ex factory 850,00 euro (IVA esclusa)

VECTIBIX fiale da 400 mg in 20 ml prezzo ex factory 1700,00 euro (IVA esclusa)

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Per le seguenti motivazioni

Il panitumumab rappresenta una alternativa terapeutica in pazienti ormai chemioresistenti e impossibilitati ad effettuare qualunque tipo di trattamento chemioterapico, neanche con finalità palliativa.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Jacobovits et alt. From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25 (10): 1134-1143;
2. Yang X/D et alt. Development of ABX/EGF , a fully huma nanti/EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy . *Crib Rev Oncol Hemat.* 2001; 38 : 17-23;
3. Van Cutsem E, et alt. 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;
4. Baselga et alt. Determinants of resostance to anti epidermal growt factor receptor agents . *J Clin. Oncol.* 2008; 26 8 10) : 1582 – 1584;
5. Amado et alt. Wild-Tipe K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 810) : 1626-1634;
6. J Douillard, S Siena, J Cassidy et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer .the PRIME trial. Joint ECCO/ESMO, Berlin-Germany, September 2009, abstract 10-LBA;
7. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. J. R Hecht, E Mitchell, T Chidiac, et al. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 5 (February 10), 2009: pp. 672-680;
8. M Peeters, T Price, Y Hotko et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Joint ECCO/ESMO, Berlin-Germany, September 2009, abstract 14-LBA;
9. M Peeters S. Siena, E Van Cutsem, et al.Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009 Apr 1;115(7):1544-54.