



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADICIÓN DE PANITUMUMAB A
FOLFOX O FOLFIRI COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN
PACIENTES CON CANCER COLORECTAL METASTÁSICO CON GEN
KRAS NO MUTADO (WILD TYPE) E IRRESECABLE**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Enero, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación- IETSI - ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (wild type) e irresecable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 005–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



ASCO American Society of Clinical Oncology

CCRm Cáncer colorrectal metastásico

EA Eventos adversos

ECA Ensayo clínico aleatorizado y controlado

EMA European Medicines Agency

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR Receptor de crecimiento epidermoide (Epidermal growth factor receptor)

ESMO European Society for Medical Oncology

ETS Evaluación de Tecnología Sanitaria

FDA (US) Food and Drug Administration

FOLFIRI Ácido folínico, fluoruracilo, irinotecán

FOLFOX Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino

FOLFOXIRI Ácido folínico, fluoruracilo, oxaliplatino, irinotecán

GPC Guía de Práctica Clínica

HR Hazard Ratio/ razón de riesgo instantáneo

IC Intervalo de confianza

RAS Familia de proteínas G donde se encuentra KRAS y NRAS

KRAS WT Mutación KRAS wild type (no mutado)

NICE The National Institute for Health and Care Excellence

NCCN The National Comprehensive Cancer Network

RS Revisión sistemática

SG Sobrevida global

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SLP Sobrevida libre de progresión

SMC Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
	III. METODOLOGIA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
	IV. RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS	18
	V. DISCUSIÓN.....	24
	VI. CONCLUSIONES.....	27
	VII. RECOMENDACIONES.....	28
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	29

I. RESUMEN EJECUTIVO



- El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. De los pacientes con cáncer colorrectal, aproximadamente el 25% de los pacientes presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, mientras que cerca del 35% lo desarrollará durante el curso de la enfermedad. Se estima que entre el 80% y el 90% de los casos de cáncer colorrectal metastásico es irreseccable. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico irreseccable, el pronóstico aún es pobre, con una tasa de supervivencia a los 5 años que varía entre el 10% a 20%. Por otro lado, se estima que entre el 30% y 50% de los tumores colorrectales presentan el gen KRAS mutado, lo que representa un predictor negativo de la respuesta al tratamiento anti receptor de factor de crecimiento epidermoide (EGFR, por sus siglas en inglés).



- El manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico irreseccable, con ECOG 0 a 2, incluye como primera línea de tratamiento la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina), como FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino), CAPOX o XELOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán), y FOLFIRINOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán + oxaliplatino), todos éstos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



- En los últimos años se han estudiado nuevas alternativas como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, entre las que destacan los anticuerpos monoclonales, los cuales tienen como diana celular el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y el EGFR, como el panitumumab. En ese sentido, el presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI comparado con FOLFOX o FOLFIRI solo, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, KRAS no mutado (wild type) e irreseccable.



- Así, la evidencia para la combinación de panitumumab con FOLFOX comparada con dicha quimioterapia sola, como primera línea de tratamiento, proviene de un estudio fase III, con importantes limitaciones en el diseño, donde se encuentra que la adición de panitumumab no ofrece beneficio en términos de supervivencia global ni calidad de vida. A pesar que se observa un efecto modesto en términos de supervivencia libre de progresión, estos resultados provienen de un análisis de subgrupo, lo que limita su validez, y que finalmente, al no traducirse en desenlaces de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como la supervivencia global y la calidad de vida, la interpretación de dicho efecto es incierta.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADICIÓN DE PANITUMUMAB A FOLFOX O FOLFIRI COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN
PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO (WILD TYPE) E IRRESECCABLE



- Con respecto a la evidencia para la combinación de panitumumab con FOLFIRI, ésta proviene de estudios fase II sin brazo comparador o de conclusiones extrapoladas de estudios fase III de esta combinación, pero evaluada como segunda línea de tratamiento, obligando a los elaboradores de GPC a basar sus recomendaciones en supuestos para poder extrapolar la evidencia proveniente de ECAs de segunda línea para sustentar la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a la quimioterapia de primera línea.



- En cuanto a la seguridad, la combinación de panitumumab con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) incrementa la incidencia de eventos adversos, siendo que más del 90% presenta toxicidad en piel, donde el 34% corresponde a eventos adversos dermatológicos de grado 3 y menos del 1% a eventos adversos dermatológicos grado 4. Asimismo, la incidencia de eventos adversos no dermatológicos de grado 3 o 4 fue del 82% y de eventos adversos serios fue de 40%.



Así, la relación riesgo - beneficio no es clara. Por lo que, no se encontraron argumentos técnicos que sustenten que la adición de panitumumab a la quimioterapia sistémica (FOLFOX o FOLFIRI) sea de mayor beneficio que éstas quimioterapias solas como primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico irresecable, KRAS no mutado.



- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI no aprueba panitumumab en combinación con quimioterapia a base de FOLFOX o FOLFIRI como una alternativa de tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de panitumumab asociado a quimioterapia como primera línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Así, el médico oncólogo Oscar Carnero Fuentes de la Red Asistencial Arequipa y el médico oncólogo Miguel Ángel Ticona Castro de la Red Asistencial Rebagliati en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Asistencial Arequipa:

P	Pacientes mayores de 18 años, ECOG 0-2, sin tratamiento previo (1era línea), con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico.
I	Panitumumab fue administrado vía EV en 1 hora de infusión a 6mg/kg cada 2 semanas en el día 1 antes del FOLFOX4. FOLFOX 4 fue administrado cada 2 semanas con oxaliplatino 85mg/ms IV infusión en el día 1 y leucovorina 200mg/m2 IV en infusión seguido de 5-fluoroucillo 400mg/m2 IV en bolo y 600mg/m2 en 22 horas de infusión continua en los días 1 y 2. El tratamiento fue administrado hasta progresión o toxicidad inaceptable (Doulliard 2010).
C	El brazo comparador es FOLFOX4 mientras que el brazo de evaluación en FOLFOX4-Panitumumab
O	<p>La sobrevida libre de progresión fue de 10.1 meses para panitumumba-FOLFOX4 vs 7.9 meses para solo FOLFOX4 (HR 0.72; 95%IC 0.58-0.90; p=0.04 (Doulliard 2013).</p> <p>La sobrevida global fue de 26 meses en el brazo de panitumumab-FOLFOX4 vs. 20.2 meses en el grupo de sólo FOLFOX4 (HR 0.78; 95%IC 0.62-0.99; p=0.04) (Doulliard 2013).</p> <p>Los eventos de toxicidad fueron generalmente comparables entre ambos brazos con la diferencia de los efectos cutáneos en el brazo de panitumumab que fueron manejables.</p>



Red Asistencial Rebagliati:

P	Paciente adulto, ECOG 0-1, con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, RAS WT (no mutado), candidato a recibir primera línea de terapia con dupleta de quimioterapia (FOLFOX ó FOLFIRI)
I	Panitumumab+ Dupleta de quimioterapia (FOLFOX ó FOLFIRI)
C	Sólo dupleta de quimioterapia (FOLFOX ó FOLFIRI)
O	Tasa de respuesta objetiva Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, irresecable con estudio de KRAS salvaje, ECOG 0-1
I	Panitumumab+ FOLFOX ó FOLFIRI
C	FOLFOX ó FOLFIRI
O	Tasa de respuesta objetiva Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES



El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Al momento del diagnóstico, alrededor del 20-25% de los pacientes presentan cáncer colorrectal metastásico (CCRm), mientras que se estima que entre el 20 y el 35% lo desarrollará durante el curso de la enfermedad (1). Además, entre el 80% y el 90% de los casos de CCRm son irresecables (2). A pesar de los avances en el tratamiento del CCRm, el pronóstico aún es pobre, con una tasa de supervivencia a los 5 años que varía entre el 10% al 20%.



Ante un escenario de CCRm irresecable, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y prolongar su supervivencia (1). El manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable en buen estado general (ECOG 0-2) incluye como primera línea de tratamiento la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y capecitabina), como FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino), CAPOX o XELOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán), y FOLFIRINOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán + oxaliplatino), todos los cuales se encuentran actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Actualmente se han propuesto nuevos tratamientos con productos biológicos que se basan en la identificación de “dianas” moleculares en las células tumorales, entre los que destacan los anticuerpos monoclonales, los cuales tienen como diana celular el receptor EGF (EGFR, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) (1). De estos potenciales tratamientos, EsSalud ha evaluado la adición de bevacizumab (3) y cetuximab (4) a quimioterapia como primera línea de tratamiento para CCRm, y encontró que éstos no demostraban ofrecer un beneficio clínico mayor al que ya ofrecían tratamientos estándar disponibles en el Petitorio Farmacológico institucional.



El panitumumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de factor de crecimiento epidermoide (EGFR, por sus siglas en inglés) de las células tumorales, e inhibe su funcionamiento normal, lo que tendría un efecto antitumoral al inhibir el crecimiento del tumor (1). Panitumumab, tiene aprobación para su comercialización por FDA y EMA para el tratamiento de primera línea de CCRm con KRAS no mutado. Las mutaciones KRAS son marcadores de resistencia a los anticuerpos anti-EGFR, en los pacientes con CCRm, dado que han evidenciado ser predictores negativos de la respuesta al tratamiento anti-EGFR. Alrededor del 30% al 50% de los tumores colorrectales presentan el gen KRAS mutado (5).

Así, en el presente dictamen se evaluó la eficacia y seguridad de la adición de Panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI comparado con FOLFOX o FOLFIRI solo, como primera línea de tratamiento para CCRm, irresecable, KRAS no mutado.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS



Panitumumab (Vectibix®), es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano. El EGFR es una glicoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinas quinasas de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4. El EGFR potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, incluidos la piel y los folículos pilosos, y se expresa en una variedad de células tumorales. La unión de panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular. El EGFR juega un rol importante en el desarrollo de CCR, por lo que su inhibición podría dar la impresión de ser una estrategia prometedora de tratamiento para CCRm (6).

El gen KRAS (homólogo del oncogén rat del virus del sarcoma 2 de Kirsten) codifica una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. En diversos tumores humanos se producen mutaciones activadoras del gen KRAS, que se han relacionado con la oncogénesis y la progresión tumoral (6).

En cuanto a la seguridad, en casi todos los pacientes (aproximadamente el 90%) se presentan eventos adversos dermatológicos. Los eventos adversos dermatológicos grado 3 se observan en el 34% de los casos y grado 4 en menos del 1%. Otros eventos adversos comúnmente reportados son los gastrointestinales incluyendo diarrea (50%), náuseas (41%), vómitos (27%), estreñimiento (23%) y dolor abdominal (23%); y otros síntomas como fatiga (37%), pirexia (20%), anorexia (27%), paroniquia (20%), etc. Además, en estudios post-marketing se han reportado casos poco frecuentes de necrosis en piel, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (7). Miroddi et al (8), realizaron una RS donde encontraron que en los pacientes con cáncer que recibieron anti-EGFR, los regímenes que contenían anticuerpos monoclonales fueron aproximadamente 1,5 veces más probables de experimentar embolia venosa o pulmonar, en comparación con los tratados con regímenes similares pero sin anticuerpos monoclonales anti-EGFR, por lo que recomiendan que los médicos tratantes consideren el riesgo basal de tromboembolismo del paciente cuando seleccionen regímenes que incluyen cetuximab o panitumumab.

No hay evidencia documentada de una relación beneficio-riesgo positiva en el caso de los pacientes con ECOG igual o mayor a 2.

Panitumumab cuenta con aprobación por la FDA para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), más quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e



irinotecán y tras el fracaso a quimioterapia, es decir como segunda línea de tratamiento (6).

Panitumumab cuenta con aprobación comercial por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con CCRm KRAS no mutado como primera línea de tratamiento en combinación con FOLFOX o FOLFIRI; como segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea de quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excluyendo irinotecán); y como monoterapia después de haber fallado a quimioterapia que contienen fluoropirimidinas, oxaplatino e irinotecán (7).

La dosis recomendada es de 6mg/kg de peso una vez por semana cada quince días, asociada a quimioterapia.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9), el Mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo panitumumab 20mg/mL, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo panitumumab – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por vial ¹
BE00959	Vectibix ® (panitumumab)	20 mg/mL	Vial	S/.2307.14 - S/.3403.03

¹ Fuente: Observatorio de precios de DIGEMID.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI comparado con FOLFOX o FOLFIRI, para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, irresecable, KRAS no mutado, ECOG 0- 2.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de Pubmed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y The Cochrane Collaboration.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

- "panitumumab" [Supplementary Concept]; panitumumab antibody, human; ABX-EGF Mab; Vectibix; ABX-EGF monoclonal antibody
- "irinotecán" [Supplementary Concept]; "IFL protocol" [Supplementary Concept]; "oxaliplatin" [Supplementary Concept]; "Folfox protocol" [Supplementary Concept]
- "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]; metastatic colorectal cancer; colorectal cancer [Text Word]

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

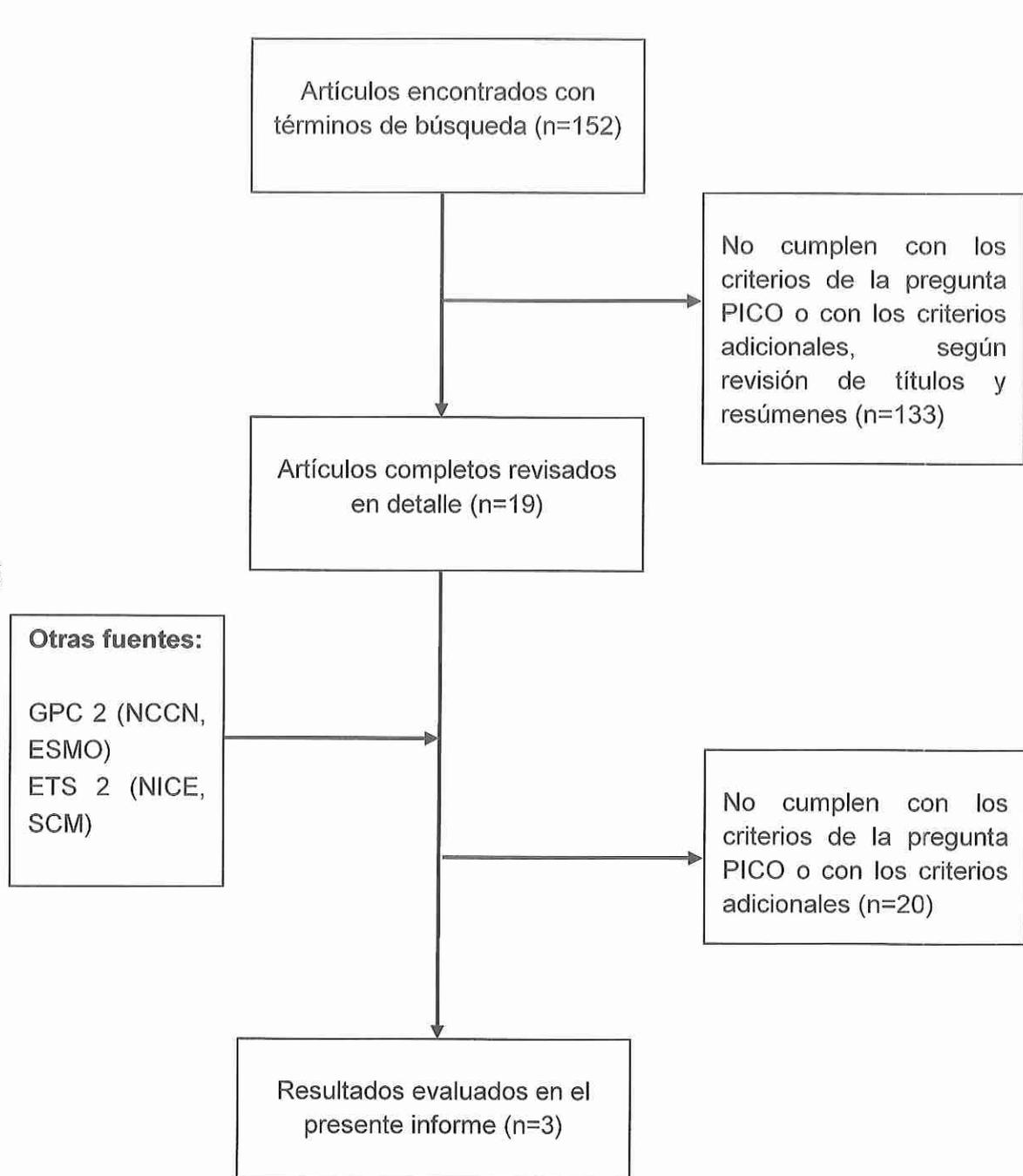


En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de panitumumab asociado a quimioterapia para el tratamiento de CCRm irreseccable, KRAS no mutado.

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyeron las recomendaciones de las guías de National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer o NCCN por sus siglas en inglés), European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea para la Oncología Médica o ESMO, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): Se identificaron dos ETS que no se describen en el presente dictamen, una del National Institute for Health and Excellence Care (NICE) (10) y una del Scottish Medicines Consortium (11), en ambos se detuvieron las evaluaciones porque el fabricante no presentó evidencia para responder a la evaluación. Así, ambas agencias no recomiendan el uso de panitumumab.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA): Se identificaron 9 revisiones sistemáticas, que no se incluyeron en la presente evaluación de tecnología sanitaria por las siguientes razones:

- En el meta-análisis (MA) se incluyeron a otros anti-EGFR y no solo a panitumumab, además, los ensayos clínicos incluidos en relación a panitumumab en el MA fueron descritos en la sección de ECAs (12–15).
- Incluye los ECAs detallados en la sección de ECAs, por lo que no aportan mayor información (16,17)
- Zhou et al (18), realizaron una revisión sistemática con meta-análisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab o cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino, como primera línea de tratamiento para CCRm, KRAS no mutado. Aunque este es el único que analiza para población del dictamen (primera línea), sólo uno de los cuatro ECAs incluidos en la RS evaluaba panitumumab (19).
- Ban-Sang et al (20), realizaron un meta-análisis en red (NMA) para comparar la eficacia a corto plazo de 16 medicamentos en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm o avanzado, incluyendo panitumumab. Se incluyeron 27 ensayos clínicos aleatorizados donde compararon la quimioterapia sola con bevacizumab + quimioterapia, Panitumumab + quimioterapia, entre otros. Este estudio no se incluyó porque no responde de manera precisa a nuestra pregunta PICO.





- El MA realizado por Liang y Zheng, no se describe porque incluyeron ECAs de primera y de segunda línea en el análisis, por lo que no responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen (21).

Ensayos clínicos aleatorizados (EC): Se identificaron los siguientes ECAs según tipo de quimioterapia de base:

FOLFOX: Este es el único ensayo clínico incluido en el presente dictamen.

- Estudio aleatorizado fase III de panitumumab mas fluoracilo, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 solo como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo: El Estudio PRIME (19).

FOLFIRI: Estos estudios no se detallan en el dictamen por ser estudios fase II, sin brazo comparador, por lo que no representan evidencia relevante para la pregunta PICO en cuestión.

- Primera línea de tratamiento con panitumumab más irinotecan/5-fluoracilo/leucovorina en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (22)
- Panitumumab más irinotecan/ leucovorina/ 5-fluoracilo como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (23)
- Toxicidad dermatológica y calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal metastásico durante el tratamiento de primera línea con panitumumab más FOLFIRI en un estudio fase II de un solo brazo. (24).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. Versión 1.2017- “La guía de práctica clínica para el cáncer de colon” (2).

Esta guía fue elaborada por la Red Nacional de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) que es un panel de expertos que realiza recomendaciones basados en la evidencia disponible.

En cuanto al manejo de CCRm irresecable, el grupo elaborador de la guía presentó algoritmos de tratamiento. De acuerdo a ello, el grupo recomienda terapia sistémica como primera línea de tratamiento con FOLFORI o FOLFOX ± panitumumab o



cetuximab solo para pacientes KRAS no mutado y con tumores en el colon izquierdo, entre otros esquemas. Luego, recomienda evaluar progresión o conversión a tumor reseccable cada dos meses. Todas estas recomendaciones son categoría 2A¹.



En la sección descriptiva, la NCCN explica que para la enfermedad metastásica o avanzada, se pueden usar varias drogas en combinación o como monoterapia. Las drogas que puede usarse incluyen el 5-FU/LV, capecitabine, irinotecan, oxaliplatín, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, entre otros. La elección de la terapia se debe basar en los objetivos terapéuticos que se desee alcanzar, en el tipo y duración de la terapia previa, en el perfil mutacional del tumor y en los perfiles de toxicidad de las drogas. Así, el grupo NCCN recomienda como tratamiento inicial para CCRm, cinco esquemas de quimioterapia: FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU/LV infusional o capecitabina, o FOLFOXIRI, con o sin medicamentos biológicos, si el paciente está físicamente apto para recibir terapia intensiva. La GPC de la NCCN no establece con claridad si es preferible la adición de biológicos a la quimioterapia sistémica como primera línea de tratamiento para CCRm, dejando entrever que no hay diferencias de efecto al adicionar o no un biológico (i.e., panitumumab).



El grupo elaborador de esta GPC, sustenta su recomendación sobre la posible adición de panitumumab a FOLFIRI como primera línea de tratamiento para CCRm, de la extrapolación de los resultados de ensayos clínicos fase III en pacientes con CCRm donde evalúan la eficacia de la adición de panitumumab pero como segunda línea de tratamiento y no como primera línea que es la condición de interés para el presente dictamen (Peeters et al, 2010; Seymour et al 2013; Mitchel EP et al, 2011; Peeters M, 2014) (22).



Asimismo, el grupo elaborador sustenta la posible adición de panitumumab a FOLFOX como terapia inicial con la evidencia proveniente del estudio PRIME. El estudio PRIME será descrito y analizado de manera extensa más adelante en la presente evaluación de tecnología (19, 25).

En cuanto a la rigurosidad metodológica de la guía, ésta ha realizado una búsqueda sistemática de la evidencia con criterios de selección claramente establecidos y gradación de la calidad de la evidencia. Sin embargo, la guía misma especifica que cuando no existe un nivel de evidencia alto, como en este caso, las recomendaciones se basan en la revisión de evidencia de menor calidad y en la opinión de expertos. En ese sentido, las recomendaciones que se dan en esta guía para el tratamiento del CCRm corresponden a un bajo nivel de evidencia y por lo tanto deben ser tomadas en cuenta con cautela. Así, por ejemplo, cómo será explayado ampliamente más adelante, los resultados reportados del estudio PRIME, corresponden a análisis exploratorios posteriores del seguimiento de los pacientes, y no corresponden al

¹ Categoría 2A: Recomendación basada en nivel de evidencia bajo, con consenso uniforme de la NCCN afirmando que la intervención es apropiada.



análisis primario proveniente de la asignación aleatoria del estudio original. Por lo que, estos resultados presentados tienen alto riesgo de sesgo.

Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016) (26)

El grupo de ESMO recomienda para la enfermedad metastásica o avanzada, el uso principalmente de quimioterapia, incluyendo el uso de fluoropiridinas, 5-FU/LV, capecitabine, como monoterapia o en combinación con agentes biológicos. En cuanto a los agentes anti-EGFR, su potencial beneficio ha sido sugerido solo para pacientes con KRAS no mutado, en todas las líneas de tratamiento como monoterapia o como adición a quimioterapia en las que ha sido estudiada. Por lo que, en caso de uso de terapia biológica con agentes anti-EGFR se menciona que determinar el estatus de mutación del KRAS es un prerrequisito. Para esta GPC, el uso de panitumumab más FOLFOX o FOLFIRI como primera línea para pacientes con KRAS no mutado es una opción alternativa y no establece que sea la opción preferente sobre el uso de FOLFOX o FOLFIRI solo.

Los elaboradores de esta GPC basan sus recomendaciones en el estudio de seguimiento del estudio PRIME, donde evalúan la eficacia de panitumumab adicionado a FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm KRAS no mutado. Como se ha mencionado, este estudio y sus limitaciones son ampliamente discutidos en la sección de ECAs.

En cuanto a la rigurosidad metodológica, la guía no describe en detalle aspectos como la búsqueda sistemática de la evidencia, con criterios de selección claramente establecidos. Sin embargo, ha sido tomada en cuenta por ser un documento de referencia en la práctica clínica local.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Douillard et al (2010) – “Randomized, phase III Trial of panitumumab with infusional fluoracil, leucovorin, and Oxaplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study” (19)

El estudio PRIME, es un estudio fase III, de etiqueta abierta, aleatorizado (1:1), multicéntrico, donde se evaluó la eficacia de panitumumab + fluoracilo, leucovorina, y oxaliplatino (FOLFOX-4) en comparación con sólo FOLFOX-4, como primera línea de tratamiento en pacientes con CRCm, de acuerdo a la presencia de mutación KRAS.

Los pacientes enrolados en el estudio eran mayores de 18 años, con diagnóstico de adenocarcinoma metastásico de colon o recto, ECOG 0 a 2, con por lo menos una



lesión ≥ 20 mm. Se excluyeron a los pacientes con metástasis del sistema nervioso central, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, enfermedad pulmonar intersticial, y enfermedad intestinal inflamatoria.

Se incluyeron un total de 1183 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención (n=593) que recibió panitumumab más FOLFOX-4 o al grupo control (n=590) que recibió sólo FOLFOX-4. La aleatorización fue estratificada por región geográfica y por ECOG. Los tratamientos asignados se administraron hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. De los pacientes incluidos en el estudio, el 64% eran varones, el 66% tenía cáncer de colon y el 34% tenía cáncer de recto, en el 56% de los casos el ECOG era 0, y la mediana de la edad fue de 61.5 años.



El desenlace principal de eficacia del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), donde los eventos de progresión considerados fueron la progresión radiológica del tumor usando el score RECIST o la muerte. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron la sobrevida global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) del tumor medida mediante el score RECIST. A pesar que la calidad de vida fue evaluada en el estudio PRIME, no fue reportada en el análisis primario, sino en los reportes de seguimiento.



Cabe resaltar que originalmente el estudio se diseñó para evaluar la eficacia de panitumumab más FOLFOX comparado con FOLFOX en pacientes asignados de manera aleatoria, sin embargo, posteriormente a la aleatorización, se aprobó una enmienda mediante la cual los pacientes fueron re-evaluados y estratificados de acuerdo a la presencia de mutación KRAS. El estudio refiere que aumentó el tamaño de muestra a 1150 pacientes para asegurar un adecuado poder estadístico para evaluar la SLP en la sub-población KRAS WT, según lo cual se requerían 380 eventos de SLP, con un hazard ratio hipotético de 0.74, para probar la hipótesis con un poder de 90% y un valor p de 0.05 a dos colas. No obstante, las pruebas de mutación KRAS iniciaron después que los pacientes habían sido enrolados, por lo que 87 (7%) pacientes (47 del grupo de intervención y 40 del grupo control) fueron excluidos del análisis porque no fue posible realizarles la prueba. Los autores no explican detalladamente por qué no se realizaron las pruebas ni qué características tenían dichos pacientes, lo que no permite concluir si esta selección no aleatoria generó grupos de comparación sistemáticamente diferentes, especialmente para características no medidas. Aunque los autores se refieren a esto como un factor que tiene el potencial de introducir un sesgo de verificación (ascertainment bias), en realidad se trata de un factor que puede introducir un sesgo de selección, que añade un nivel más de potencial sesgo al que ya existe cuando se crean subgrupos de comparación basados en la presencia de mutación KRAS luego de haber realizado la aleatorización.





La mediana de tiempo de seguimiento desde la asignación aleatoria hasta el punto de corte en el estrato WT KRAS fue de 13.2 meses (0 a 25.2 meses) para el brazo de intervención y de 12.5 meses (0 a 24.7 meses) para el brazo control.

Es importante notar, que a la fecha no se han publicado los datos tomando en cuenta la población de intención a tratar que respeta la aleatorización de los pacientes a los grupos originales (esto es, el grupo de FOLFOX-4 +panitumumab versus FOLFOX-4). De hecho, se han publicado solo las comparaciones entre subgrupos de acuerdo a la presencia de mutación KRAS. En el presente dictamen se detallan los resultados en el subgrupo de pacientes con KRAS no mutado o WT KRAS, que corresponde a 656 (60%) pacientes (325 en el brazo de intervención y 331 en el brazo control). El grupo que recibió panitumumab mas FOLFOX-4 (n=325) mostró una modesta mayor SLP de 9.6 (9.2- 11.1) comparado a 8.0 (7.5-9.3) en el grupo control (n=331), con un HR 0.8 (0.66-0.97; p=0.02). Sin embargo, esto no se tradujo en desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la SG, ya que no hubo una diferencia significativa en este desenlace (15.5 meses, IC 95% 13.1-17.6 vs. 19.3, IC 95% 16.5-21.8, respectivamente) ni en la tasa de respuesta global (54% vs 47%, respectivamente; OR 1.35; p=0.068). Así, el análisis principal del estudio PRIME, encuentra que a pesar de que el adicionar panitumumab al FOLFOX incrementa la SLP con respecto a FOLFOX solo, este incremento es pequeño, de solo 1.6 meses de diferencia y no se correlaciona con la respuesta objetiva ni se traduce en un aumento de la sobrevida global.



Cabe resaltar, que, en los pacientes mayores de 65 años, mujeres, con ECOG 2, se observó resultados desfavorables (con HR mayores a 1) asociados a panitumumab mas FOLFOX-4 en comparación con FOLFOX-4 solo.

Luego, se publicó un estudio de seguimiento (25), donde se realizó un análisis secundario de tipo descriptivo de la combinación de panitumumab-FOLFOX-4 comparado con FOLFOX-4, en la sub-población de pacientes con RAS no mutado provenientes de la población del análisis primario del estudio PRIME. Este subgrupo, no corresponde a los subgrupos (de acuerdo a mutación KRAS) de la enmienda del estudio primario, sino que fue creado posteriormente tomando en cuenta información más recientes que señalaba que otras mutaciones RAS eran predictores negativos del tratamiento anti EGFR. La hipótesis de este estudio fue de carácter exploratorio. Los resultados en el subgrupo RAS no mutado (n=512), muestran una mejoría estadísticamente significativa en la SLP, de 10.1(9.3-12.0) meses en el brazo de intervención y 7.9 (7.2-9.3) en el brazo control (HR 0.72; IC 95% 0.58-0.90; p=0.004) y en la SG 25.8 (21.7- 29.7) meses en el brazo de intervención y 20.2 (17.6 – 23.6) meses en brazo control (HR, 0.77; IC 95% 0.64-.094; p=0.009). Es de notar que estos resultados provienen de análisis secundario por subgrupos no previamente especificados, donde se ha perdido la aleatorización y por ello ya no constituyen resultados de alta calidad metodológica. Además, al ser análisis no pre especificados,



están sujetos a un alto riesgo de sesgo (27), especialmente el sesgo relacionado a la industria (*industry bias*)(28). Es por ello, que los análisis exploratorios de naturaleza secundaria producidos de la explotación de las bases de datos de ensayos clínicos no tienen la intención de comprobar una hipótesis, sólo son útiles para generar nuevas hipótesis a ser testeadas en nuevos ensayos clínicos (25)(29). Por todo ello, no se cuenta a la fecha con evidencia robusta que sugiera que la adición de panitumumab al FOLFOX tiene efecto en la SG.

Además, se publicó el análisis de los resultados finales del estudio (29), también de tipo descriptivo. Después de un tiempo de seguimiento promedio de 80.0 meses (rango de 0- 201 semanas) se reportaron en el subgrupo KRAS no mutado (n= 656), los estimados de eficacia en relación a la SLP y a la SG, usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox y Kaplan-Meier; y la TRO usando odds ratio. Se encontró una modesta mejoría en la SLP en los pacientes con CRCm KRAS no mutado que recibían panitumumab mas FOLFOX en comparación con los que recibían solo FOLFOX-4, encontrándose un HR=0.80; 95% CI 0.67-0.95; p=0.01 y la mediana de SLP fue de 10.0 meses (IC 95% 9.3 - 11.4 meses) versus 8.6 meses (IC 95% 7.5 a 9.6 - 5 meses). Finalmente, se realizó un análisis exploratorio de SG cuando más del 80% de los pacientes, en los grupos KRAS mutado y no mutado, había presentado un evento. Este análisis se considera exploratorio porque no estaba planeado como parte de los análisis finales en el diseño del estudio primario, por lo que solo se consideran análisis de tipo descriptivos. Este análisis encontró que la SG fue de 23.8 meses (IC95% 20.0-27.7 meses) en el grupo de panitumumab mas FOLFOX-4 mientras que fue de 19.4 meses (IC 95% 17.4-22.6 meses) para el grupo de FOLFOX-4 solo, con un HR de 0.83 (IC 95% 0.70- 0.98; p=0.03). Nuevamente, estos resultados provienen de análisis por subgrupos, donde se ha perdido la aleatorización y por ello no constituyen resultados de alta calidad metodológica. De hecho, el tamaño de la muestra del estudio original que incluye la población que fue sometida a la aleatorización se redujo considerablemente, al excluirse participantes del ensayo de manera no aleatoria. Este hecho generó sesgos de selección que impiden realizar determinaciones o estimaciones en base a la información reportada de los artículos publicados a la fecha.

Respecto al desenlace de calidad de vida del estudio PRIME, éste ha sido reportado en dos estudios posteriores al análisis primario (30,31). Wang et al, realizaron un análisis de calidad de vida ajustado por duración de tiempo sin síntomas de enfermedad o toxicidad (Q-TWiST, por sus siglas en inglés). Esta metodología incorpora la progresión, la supervivencia, la toxicidad del tratamiento y calidad de vida en una escala de medición para obtener una medida "integral" del beneficio clínico de un tratamiento, tomando en consideración el tiempo. El análisis se realizó en la subpoblación de pacientes sin mutación RAS (distinta de la sub-población sin mutación KRAS reportada en el estudio primario). El modelo muestra una modesta diferencia en el score Q-TWiST obtenido en el brazo de panitumumab mas FOLFOX en





comparación con FOLFOX de 2.3 meses (20.5 versus 18.2 meses, $p=0.025$ respectivamente). Sin embargo, este modelo tiene limitaciones en sí mismo como lo refieren los propios autores, por la presencia de factores de confusión que no fueron considerados por el análisis. Además, corresponde a un análisis post hoc, de subgrupo, para el cual el estudio original no fue diseñado, lo que resta de manera importante la validez interna de los resultados. Es más, Siena et al, realizaron otro análisis de calidad de vida en el mismo subgrupo de pacientes (pacientes con mutación RAS) donde los resultados mostraron que no había diferencia estadísticamente significativa entre el brazo que recibió panitumumab más FOLFOX-4 en comparación con el brazo que recibió FOLFOX-4. Por otro lado, la calidad de vida es subjetiva, por lo que es mejor medida en estudios aleatorizados, doble ciego y no en estudios abiertos donde se ha perdido la aleatorización original, como en este análisis del estudio PRIME, dando lugar a que fácilmente se puedan encontrar resultados espurios. Por todo ello, no se cuenta a la fecha con evidencia robusta que sugiera que la adición de panitumumab al FOLFOX-4 tiene efecto en la calidad de vida.



En relación a los eventos adversos, en el análisis primario del estudio PRIME, en general se evidenció una incidencia de 96% de toxicidad dermatológica en pacientes que recibían la combinación panitumumab más FOLFOX-4 en comparación con 31% que solo recibía FOLFOX-4. En el estrato de KRAS no mutado, se presentaron EA de grado 3 o 4, considerados por el investigador como relacionados a la quimioterapia o a panitumumab, en el 82% de los casos en el brazo de intervención comparado con 63% en el brazo control; y 40% de eventos adversos severos en el brazo de intervención comparado con 36% en el brazo control.



El estudio PRIME corresponde al estudio único estudio fase III donde se evalúa la eficacia de la adición de panitumumab a FOLFOX-4 como primera línea de tratamiento y responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen; sin embargo, el estudio presenta limitaciones importantes. En primer lugar, como se ha mencionado antes, se observa una importante limitación en relación al diseño, ya que hubo una enmienda del diseño original. En la enmienda, se crearon subgrupos de acuerdo a la presencia de mutación KRAS que fue realizada posteriormente a la aleatorización y, además, excluyó a 87 sujetos sin resultados de la prueba genética, con lo que no sólo se pierde el efecto de la asignación aleatoria, sino que se introduce mayor riesgo de sesgo. Además, los autores no dan mayor explicación sobre los pacientes a los que no se les pudo realizar prueba, por lo que no sabemos si tienen las mismas características y la misma probabilidad de progresión de la enfermedad o muerte. Así, los resultados del análisis primario en la población de KRAS no mutado deben ser tomados con cautela y confirmados en futuros ensayos clínicos que mantengan una aleatorización que permita un análisis por intención a tratar.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADICIÓN DE PANITUMUMAB A FOLFOX O FOLFIRI COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN
PACIENTES CON CANCER COLORECTAL METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO (WILD TYPE) E IRRESECABLE



En segundo lugar, respecto a los hallazgos en la SG subsiguientes al análisis primario, hay que tener en cuenta que proviene de un nuevo análisis exploratorio en un subgrupo de pacientes sin mutación RAS, que es un subgrupo distinto al de los pacientes sin mutación KRAS, lo que incrementa el riesgo de sesgo de selección, de publicación y el sesgo relacionado a la industria, pues son análisis secundarios en búsqueda de subpoblaciones más específicas en las que se pueda encontrar un efecto del tratamiento evaluado. Además, son análisis exploratorios que deben ser confirmados por el fabricante en futuros ECAs, y generalmente, no son recomendables para traducirlos al escenario de la práctica clínica. Además, muestra un resultado distinto al estudio primario fase III, por lo que no se puede descartar que se deba a otros factores de confusión no medidos, que podrían estar desbalanceados ya que en el análisis exploratorio se ha perdido el efecto de la aleatorización.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia disponible a enero del 2017 con relación a la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI, como primera línea para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, irresecable, KRAS no mutado. Los desenlaces clínicos evaluados fueron la supervivencia global, la calidad de vida, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y los eventos adversos asociados al uso de panitumumab más FOLFOX o FOLFIRI. La evidencia incluida en el presente dictamen proviene de 2 guías de práctica clínica y un ensayo clínico, que abordan el manejo del CCRm irresecable, KRAS no mutado.

De acuerdo a las recomendaciones internacionales, la primera línea de tratamiento corresponde a la quimioterapia sistémica con FOLFIRI o FOLFOX o CAPOX, medicamentos que se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud. Asimismo, de acuerdo a las GPC, a cualquiera de estas quimioterapias se le pueden adicionar anticuerpos monoclonales, incluyendo panitumumab, como una opción igualmente recomendable a la quimioterapia sistémica sola para pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado, con lesiones tumorales del lado izquierdo. En general, la presente evaluación de tecnología sanitaria encontró que la evidencia científica que sustenta esta recomendación proviene de estudios de baja calidad y de opinión de expertos.

Aunque se tuvo especial interés de encontrar revisiones sistemáticas o metaanálisis que hayan evaluado si adicionar panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI ofrece un mayor beneficio que utilizar éstas quimioterapias solas, no se encontraron este tipo de estudios secundarios que hayan evaluado de manera directa dicha hipótesis. De hecho, las revisiones sistemáticas y metaanálisis identificados (12-18,20,21) no fueron incluidos en el presente dictamen debido a que no respondían directamente a la pregunta PICO de interés, dado que la metodología que utilizaron incluía un análisis de comparación indirecta que evaluaba varios agentes anti-EGFR a la vez, además de panitumumab; o en otros casos porque no diferencian los ensayos clínicos de eficacia de panitumumab de primera o segunda línea de tratamiento.

Las evaluaciones de tecnología sanitarias de NICE (10) y SMC (11), tampoco pudieron ser incluidas en el presente dictamen porque fueron "Evaluaciones Terminadas" (Terminated appraisals, en inglés), pues según refieren los elaboradores, a fines del año 2011, el fabricante no presentó evidencia para la evaluación por lo que debieron detener prematuramente el proceso. Esto se condice con la muy escasa evidencia encontrada en la presente evaluación.

La eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a quimioterapia en base a FOLFIRI con respecto a esta misma quimioterapia sin panitumumab en el tratamiento



de primera línea de pacientes con CCRm irreseccable, KRAS no mutado, no ha sido evaluada en estudios fase III. La poca evidencia existente para esta combinación proviene de estudios fase III pero como segunda línea de tratamiento y de estudios fase II sin brazo comparador. Así, no se cuenta con evidencia empírica que sugiera que el adicionar panitumumab a FOLFIRI agregue un beneficio mayor al tratamiento con FOLFIRI solo.



Por otro lado, en el ensayo clínico fase III (estudio PRIME) se ha evaluado la adición de panitumumab a quimioterapia en base a FOLFOX en el tratamiento de pacientes con CCRm irreseccable, KRAS no mutado. Dicho ensayo clínico, en su análisis principal, encuentra únicamente una pequeña mejora en un desenlace subrogado como la SLP en pacientes con gen KRAS no mutado y ninguna diferencia respecto en SG, tampoco muestra resultados respecto a la calidad de vida. Además, estos resultados de SLP, provienen de análisis con alto riesgo de sesgo, lo que impacta en la validez interna del resultado. Específicamente, estas diferencias en la SLP, provienen de un análisis de subgrupo en base a la presencia de la mutación del gen KRAS, que fue establecido después de la aleatorización y que además excluyó a 87 pacientes (que no se realizaron la prueba de mutación), con lo que se pierden los beneficios de la aleatorización, incrementándose el riesgo de sesgo de selección. Asimismo, otra limitación importante de la SLP tiene que ver con la controversia existente sobre su validez predictiva respecto a desenlaces finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la supervivencia global y la calidad de vida (32). En el caso del Estudio PRIME, por ejemplo, la muy modesta ganancia en la SLP de menos de dos meses, no se correlaciona ni con la TRO, ni la calidad de vida ni la SG.



Otros resultados provenientes de análisis secundarios del estudio PRIME han sido publicados más recientemente (25, 27). Aunque algunos de estos resultados parecen ser promisorios, no constituyen evidencia consistente a ser considerada en el presente dictamen dado que provienen de análisis post hoc con alto riesgo de sesgo y de error tipo I. Por ello, estos resultados deben ser considerados como exploratorios, con los que la industria puede informar el diseño de futuros ensayos clínicos para confirmar dichos hallazgos.



En relación a la calidad de vida, en el estudio PRIME, no se observaron beneficios significativos a favor de la adición de panitumumab a FOLFOX respecto a FOLFOX solo, a pesar de la utilización de un análisis de modelamiento matemático con alto riesgo de sesgo (30).

Con respecto a la seguridad, cabe resaltar que el panitumumab presenta alto riesgo de eventos adversos. Como ha reportado Tang et al, con la adición de panitumumab a la quimioterapia, se ha evidenciado una alta incidencia de toxicidad dermatológica, infecciones, diarrea, deshidratación, mucositis, hipokalemia, fatiga, hipomagnesemia,

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADICIÓN DE PANITUMUMAB A FOLFOX O FOLFIRI COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN
PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL METASTÁSICO CON GEN KRAS NO MUTADO (WILD TYPE) E IRRESECABLE



embolia pulmonar y paroniquia (33). En el estudio PRIME, en pacientes en el estrato de KRAS no mutado, se presentaron EA de grado 3 o 4 en el 82% de los casos en el brazo de intervención comparado con 63% en el brazo control; y 40% de eventos adversos severos en el brazo de intervención comparado con 36% en el brazo control.



Por lo tanto, con una relación no clara de riesgo/beneficio y con la opción de otras alternativas (como FOLFOX y FOLFIRI) incluidas en el Petitorio Farmacológico para el tratamiento del CCRm irresecable, KRAS no mutado, no se encontraron argumentos técnicos que justifiquen la adición de panitumumab a la quimioterapia sistémica como primera línea de tratamiento. De hecho, las quimioterapias FOLFOX y FOLFIRI permanecen siendo un estándar de tratamiento ampliamente recomendado en guías de práctica clínica internacionales. A partir de la evidencia actual, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, no aprueba la adición de panitumumab a quimioterapia con FOLFOX o FOLFIRI, como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico, irresecable, KRAS no mutado.





VI. CONCLUSIONES

- El tratamiento para el CCRm recomendado consiste en quimioterapia sistémica con FOLFOX, FOLFIRI o XELOX, todos los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. De acuerdo a las GPC revisadas, la adición de panitumumab a quimioterapia es opcional y condicionada a la ausencia de mutaciones KRAS y de la ubicación de las lesiones en el lado izquierdo.
- La evidencia evaluada en relación a la adición de panitumumab a FOLFOX en comparación con FOLFOX solo, no muestra beneficios en términos de aumento de la supervivencia global ni de la calidad de vida. Los beneficios en términos de SLP mostrados en el dictamen son modestos y provienen de análisis de subgrupos en que se ha perdido la aleatorización.
- La evidencia encontrada en relación a la adición de panitumumab a FOLFIRI en comparación con FOLFIRI solo, no pudo ser considerada para el presente dictamen por que proviene de estudios fase II, sin brazo comparador.
- La adición de panitumumab a quimioterapia presenta una incidencia alta de toxicidad dermatológica (>90%), con un 34% de EA dermatológicos grado 3 y menos de 1% de EA dermatológicos grado 4. Asimismo, la incidencia de eventos adversos no dermatológicos de grado 3 o 4 fue del 82% y de eventos adversos serios fue de 40%.
- Así, la relación riesgo beneficio no es clara, por lo que, no se encontraron argumentos técnicos que justifiquen la adición de panitumumab a la quimioterapia sistémica (FOLFOX o FOLFIRI) como primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico irreseccable, KRAS no mutado.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, no aprueba la adición de panitumumab a quimioterapia a base de FOLFOX o FOLFIRI como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico, irreseccable, KRAS no mutado.



VII. RECOMENDACIONES

Actualmente, el Petitorio farmacológico de EsSalud incluye alternativas para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Entre las alternativas, se incluyen esquemas de quimioterapia a base de FOLFOX, XELOX y FOLFIRI.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Del Prete M, Giampieri R, Faloppi L, Bianconi M, Bittoni A, Andrikou K, et al. Panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Immunotherapy*. 2015;7(7):721–38.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Colon Cancer. Version 1.2017 [Internet]. [cited 2017 Jan 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
3. IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016 [Internet]. [cited 2017 Feb 7]. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_038_SDEPFYOTS_DETS.pdf
4. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de la adición de Cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (wild type) e irresecable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 075—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016 [Internet]. [cited 2017 Feb 7]. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_075_SDEPFYOTS_DETS.pdf
5. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2011 Jan 4;154(1):37–49.
6. Vectibix, INN-panitumumab - __panitumumab.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: http://www.amgen.es/pdf/__panitumumab.pdf
7. Vectibix, INN-panitumumab - WC500047710.pdf [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf
8. Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer*. 2016 Nov 15;139(10):2370–80.





9. Buscador de Precios de Medicamentos [Internet]. [cited 2017 Jan 20]. Available from:
http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4308*3&total=1*1&con=20*mg/mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=VEC TIBIX*20*mg/mL*Inyectable



10. Panitumumab-in-combination-with-chemotherapy-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-terminated-appraisal-82600424341189 [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta240/resources/panitumumab-in-combination-with-chemotherapy-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-terminated-appraisal-82600424341189>

11. Scottish Medicines Consortium panitumumab (Vectibix) [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from:
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1082_15_panitumumab_Vectibix_Non_Submission/panitumumab_Vectibix_Non_Submission



12. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PloS One*. 2015;10(8):e0135599.

13. Wang L, Chen X, Li W, Sheng Z. Antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody improves survival outcomes in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2012 Feb;23(2):155–60.



14. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1523–32.

15. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jul;26(7):823–33.

16. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *The Oncologist*. 2014 Nov;19(11):1156–68.

17. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S310-317.



18. Zhou S, Huang Y, Wei Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang Q, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(11):e50925.

19. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697–705.



20. Ba-Sang D-Z, Long Z-W, Teng H, Zhao X-P, Qiu J, Li M-S. A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016 Oct 31;

21. Liang R, Zheng L. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4471–8.



22. Köhne C-H, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Jan;138(1):65–72.

23. Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, Hu E, Chan D, Malik I, et al. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Mar;6(6):427–32.

24. Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, et al. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer*. 2012 Sep 29;12:438.

25. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023–34.

26. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Metastatic-Colorectal-Cancer>



27. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014 Jan 22;311(4):405–11.
28. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:MR000033.
29. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346–55.
30. Wang J, Hechmati G, Dong J, Maglinte GA, Barber B, Douillard J-Y. Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(3):459–65.
31. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, et al. Quality of life during first-line FOLFOX4±panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. *ESMO Open* [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2017 Jan 16];1(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070244/>
32. Gill S, Berry S, Biagi J, Butts C, Buyse M, Chen E, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2011 Oct;18(Suppl 2):S5–10.
33. Tang N-P, Li H, Qiu Y-L, Zhou G-M, Wang Y, Ma J, et al. Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials. *Tumor Biol*. 2014 Oct 1;35(10):10409–18.

