

SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE PANITUMUMAB (VECTIBIX®) PARA EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud y de la Dirección Médica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Fecha de informe: 22 de marzo de 2010

Persona responsable: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadoras: Lidia García Pérez, Renata Linertová

Resumen:

Tecnología evaluada: Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Indicación: Vectibix® está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Efectividad clínica y seguridad: La efectividad de panitumumab está avalada por un solo ensayo clínico que presenta algunas limitaciones. Según los resultados de este ensayo, se observó una pequeña mejora en la supervivencia libre de progresión en pacientes con gen KRAS no mutado y ninguna diferencia significativa en supervivencia global. La autorización de la EMEA es condicional hasta la aportación de resultados de nuevos estudios prospectivos.

Coste e impacto presupuestario: El coste del tratamiento con Vectibix® de paciente durante 8 semanas es de 96 € por kg de peso corporal. El tratamiento de un paciente de 70 kg sería de aproximadamente 6.720 €. Este coste es ligeramente inferior al coste de cetuximab (tratamiento actual del CCRm), por lo que el impacto presupuestario sería mínimo ya que un tratamiento es sustitutivo del otro. No existen estudios sobre la relación coste-efectividad de panitumumab.

Recomendación: Financiar el tratamiento con panitumumab (Vectibix®) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado tras el fracaso de regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino y irinotecán, cuando esté contraindicado cetuximab.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer colorrectal metastático (CCRm) ha ido cambiando en los últimos años debido a la aparición de nuevos fármacos biotecnológicos, que actúan a través del factor de crecimiento endotelial (VEGF), o bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Actualmente, se dispone de dos anticuerpos monoclonales indicados en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático que actúan inhibiendo la expresión del EGFR: cetuximab (Erbix®) y panitumumab (Vectibix®). Panitumumab es el primer anticuerpo monoclonal 100% humano.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han autorizado Vectibix®, de forma condicional, como monoterapia para el tratamiento de pacientes con CCRm que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Hasta el momento este tratamiento ha sido ofrecido puntualmente en un muy reducido número de pacientes.

OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de panitumumab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año y su impacto presupuestario sobre el Servicio Canario de la Salud.

Cuadro 1. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Indicación: Vectibix está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastático que exprese EGFR con KRAS no mutado (wild-type), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Laboratorio: Amgen Europe B.V.

Fecha de autorización por la EMA: 3 de diciembre de 2007 (autorización condicional)

Fecha de autorización en España: 18 de diciembre de 2007

Dispensación: Uso hospitalario, debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos anticancerosos. La detección de la expresión de KRAS no mutado se debe realizar en un laboratorio experimentado y utilizando un método analítico validado.

Composición: Panitumumab (anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (ovario de hámster chino) mediante tecnología del ADN recombinante)

Presentación: Cada vial contiene 100 mg de panitumumab en 5 ml, 200 mg en 10 ml ó 400 mg en 20 ml.

Administración y dosis: La dosis recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Se debe administrar en infusión intravenosa mediante una bomba de infusión a través de una vía periférica o de un catéter permanente y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 ó 0,22 micrómetros dispuesto en línea. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Las dosis superiores a 1000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.

Fuente: Ficha técnica del medicamento.

EFFECTIVIDAD CLÍNICA Y SEGURIDAD

Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante (páginas web de la Agencia Europea del Medicamento y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas y meta-buscadores: MEDLINE, MEDLINE in process, Cochrane, NHS CRD y ClinicalTrial.gov. La estrategia de búsqueda no se limitó por fechas ni idiomas y consistió en la combinación de los términos panitumumab y vectibix. Los resúmenes de las referencias y los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. La calidad metodológica de los estudios fue evaluada. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer colorrectal metastático tratados con panitumumab en monoterapia en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

RESULTADOS

Efectividad

La estrategia de búsqueda dio como resultado 154 referencias bibliográficas una vez eliminados duplicados, la mayoría de las cuales no fueron seleccionadas. No se localizó ninguna revisión sistemática que respondiera al objetivo planteado aunque si se identificaron manualmente algunos informes que permitieron la identificación de estudios primarios (EMEA). Puesto que las agencias europea y española del medicamento sólo han autorizado la combinación de panitumumab en monoterapia con restricciones y de forma condicional¹ a la aportación de resultados clínicos

¹ Cuando los datos, aunque no completos, indican que los beneficios de un medicamento superan los riesgos, la EMEA puede dar una autorización condicional al medicamento. La autorización condicional es renovada cada año hasta que la compañía farmacéutica cumple con las obligaciones que la EMEA le ha impuesto. Una vez ocurre esto la autorización pasa a ser normal. Las obligaciones que la EMEA ha impuesto a la compañía farmacéutica son, entre otras: presentar el informe del ensayo clínico que confirme la hipótesis sobre KRAS no mutado

adicionales, aquellos estudios identificados que evaluaban panitumumab en combinación con otros medicamentos han sido excluidos del presente informe.

Ensayo clínico en fase III (ensayo de referencia)

Van Cutsem et al (Van Cutsem 2007) publicaron en 2007 el único ensayo clínico en fase III en el que se valora panitumumab en combinación con la mejor terapia de soporte (MTS) frente a la MTS (incluye tratamiento antibiótico, analgésico, radioterapia paliativa limitada a las metástasis óseas, corticoides, transfusiones, psicoterapia, factores de crecimiento, cirugía paliativa o cualquier tratamiento sintomático; se excluyen fármacos en investigación y antineoplásicos). El ensayo fue abierto, multicéntrico (81 centros), aleatorizado (1:1) y no doble ciego, debido a la toxicidad cutánea con panitumumab. Un total de 463 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal metastático fueron aleatoriamente asignados a panitumumab 6 mg/kg cada 2 semanas + MTS (N=231) o a MTS sólo (N=232). En el grupo de MTS 176 pacientes recibieron panitumumab tras la progresión de la enfermedad y fueron incluidos en un estudio de extensión (Van Cutsem 2008).

Se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLP) como medida principal, respuesta tumoral objetiva, supervivencia global y seguridad. La mediana del seguimiento fue de 72 semanas (rango de 52 a 113).

Tabla 1: Características del ensayo de referencia (Van Cutsem 2007)

Diseño	Ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico, de asignación aleatoria 1:1, con seguimiento de 2 años
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Panitumumab + mejor terapia de soporte: 6 mg/kg cada 2 semanas, hasta progresión ▪ Mejor terapia de soporte (MTS) Los pacientes de este grupo en los que la enfermedad progresó podían recibir panitumumab como parte de un estudio de extensión (Van Cutsem 2008).
Pacientes	<p>Pacientes con cáncer colorrectal metastático, con progreso confirmado por radiología que hubieran recibido en los últimos 6 meses fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino; con 2 ó 3 líneas previas de quimioterapia para el tratamiento del CCRm; estado funcional ECOG: 0 - 2; tinción positiva del EGFR, en las membranas en las células tumorales, $\geq 1\%$, por inmunohistoquímica.</p> <p>Criterios de exclusión: metástasis cerebrales sintomáticas, neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, radioterapia o quimioterapia sistémica en los últimos 30 días, tratamiento previo con fármacos anti-EGFR, tratamiento previo con anticuerpos comercializados o en desarrollo con vida media elevada (bevacizumab) en los últimos 3 meses, tratamiento previo antitumoral experimental o moléculas pequeñas o con vida media sérica corta en los últimos 30 días, quimioterapia distinta de los regímenes especificados</p>

como biomarcador, proporcionar datos sobre calidad de vida, presentar resultados de los otros ensayos clínicos en marcha, realizar un ensayo confirmatorio investigando panitumumab en monoterapia en la indicación autorizada, etc.

	<p>para fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino para CCR.</p> <p>-Grupo de terapia: Panitumumab + mejor terapia de soporte (N=231) -Grupo mejor terapia de soporte (N=232)</p>
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: -Supervivencia libre de progresión: tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión radiológica de la enfermedad o muerte.</p> <p>SECUNDARIAS: -Respuesta tumoral objetiva, mediante criterios RECIST modificados -Supervivencia global: se determina cada 3 meses hasta los 2 años. Se midió como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte. -Seguridad</p>

La SLP fue más prolongada en el grupo de panitumumab frente al grupo MTS ($p < 0,0001$; hazard ratio = 0,54 (IC 95% 0,44-0,66)). La mediana de SLP fue de 8 semanas (IC 95% 7,9-8,4) en el grupo del panitumumab frente a 7,3 (IC 95% 7,1-7,7) en el grupo de MTS. A las 8 semanas (primera visita programada) la SLP fue de 49% para el grupo de panitumumab y de 30% para el MTS; las diferencias de SLP entre grupos fueron favorables para el grupo de panitumumab en todas las evaluaciones desde la semana 8 a la 32 (tabla 2).

La respuesta objetiva a los 12 meses como mínimo fue de 10% en el grupo de panitumumab y 0% en el grupo de MTS ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta respuesta fue de 7,9 semanas (rango 6,7-15,6) y la mediana de la duración de la respuesta fue de 17 semanas (rango 7,9-76,7).

No se observaron diferencias en la supervivencia global (SG), probablemente por el diseño cruzado del estudio para el grupo de MTS.

Los efectos adversos tóxicos más frecuentemente observados fueron toxicidad dermatológica, hipomagnesemia y diarrea. Ningún paciente tuvo reacciones graves a la infusión (grado 3/4).

Evaluación de la calidad:

El ensayo de referencia no fue diseñado adecuadamente para mostrar diferencias en SG, ya que los pacientes del grupo de MTS fueron admitidos al tratamiento con panitumumab al progresar la enfermedad y eso impide la comparación de SG entre grupos.

La primera valoración de la progresión se realizó a las 8 semanas, cuando una gran parte de los pacientes habían ya progresado. La falta de visitas planificadas más tempranas en ambos grupos puede llevar a sesgos y la diferencia en la SLP está probablemente sobreestimada. Aún así, se observó una muy pequeña mejora en SLP, ninguna diferencia en SG y una respuesta objetiva baja.

La diferencia de medianas de SLP es muy reducida (5 días) y, aunque estadísticamente significativa, la SLP es una variable intermedia y la efectividad se debería valorar en función de variables finales como SG, en la que no se ha demostrado mejora en el estudio de referencia.

Por estos motivos la EMEA consideró en un primer momento que el balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable.

Extensión del ensayo de referencia

En 2008 el mismo grupo de autores publicó un estudio de extensión del ensayo de referencia de un solo brazo (Van Cutsem 2008), en el que fueron tratados con panitumumab 176 pacientes que estaban en el grupo control del ensayo de referencia, y en los que hubo progresión de la enfermedad en la primera revisión a los 8 semanas. El tratamiento fue igual que el del grupo de intervención del ensayo anterior. La mediana del seguimiento fue de 61 semanas (18-103) y la mediana de infusiones por paciente fue 5 (1-29).

La principal medida de resultado evaluada fue la seguridad (véase el apartado de seguridad). Como variables secundarias se evaluó la SLP, SG y respuesta objetiva.

El 11% tuvo respuesta objetiva parcial con panitumumab y sólo el 0,6% respuesta completa. Adicionalmente el 33% de los pacientes tuvieron una respuesta estable. La SLP mediana fue de 9,4 semanas (8,0-13,4) y la SG mediana fue de 6,3 meses (5,1-6,8) (tabla 2).

Tabla 2. Resultados del ensayo de referencia (Van Cutsem 2007) y su extensión de un solo brazo (Van Cutsem 2008)

Medida de resultado	Panitumumab + MTS N=231	MTS N=232	HR (IC 95%)	p-value	Panitumumab + MTS Extensión N=176
Supervivencia libre de progresión (mediana, en semanas)	8 (7,9-8,4)	7,3 (7,1-7,7)	HR: 0,54 (0,44-0,66) Análisis ajustado*: HR: 0,60 (0,49-0,74)	<0,0001	9,4 (8,0-13,4)
Supervivencia libre de progresión (media, en semanas)	13,8	8,5	-	-	-
Supervivencia global (mediana, meses)	6,3 (3,4-10,3)	6,0 (3,1-10,6)	HR: 1,0 (0,82-1,22)	NS	6,3 (5,1-6,8)
Respuesta objetiva (parcial) (%)	10	0	Dif.: 10	<0,0001	11
Tiempo hasta la respuesta (mediana, semanas)	7,9 (6,7-15,6)	-	-	-	8 (7-25)
Duración de la respuesta (mediana, semanas)	17,0 (7,9-76,7)	-	-	-	16 (8-35)
Enfermedad estable (%)	27	10	Dif.: 17	-	33

* Análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas.

MTS: Mejor terapia de soporte; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; NS: No significativo; Dif.: diferencia.

Reanálisis del ensayo de referencia

Posteriormente se ha publicado un análisis retrospectivo de los resultados en función del estado de la mutación del gen KRAS (Amado 2008). Se analizaron datos de pacientes del ECA de referencia con muestras disponibles para el análisis de

mutaciones del gen KRAS (92%). Un 40% de los pacientes en el grupo activo y un 46% de los pacientes en el grupo control presentaron KRAS mutado.

Este análisis demostró que el beneficio de panitumumab solo se obtenía en ausencia de mutaciones del KRAS: el hazard ratio de la SLP fue de 0,45 (IC 95% 0,34-0,59) a favor de panitumumab, con una diferencia en la mediana de la SLP de 5 semanas.

Tabla 3. Resultados del reanálisis por tipo de KRAS (Amado 2008)

Medida de resultado	Panitumumab + MTS KRAS no mutado (N=124)	MTS (N=119)	HR (IC 95%)	p-value
Supervivencia libre de progresión (mediana, semanas)	12,3	7,3	0,45 (0,34-0,59)	<0,0001
Supervivencia global (mediana, meses)	No disponible	No disponible	0,99 (0,75-1,29)	NS
Respuesta objetiva (%)	17 (11-25)	0	-	-
Tiempo hasta la respuesta (mediana, semanas)	7,9 (7,0-15,6)	-	-	-
Duración de la respuesta (mediana, semanas)	19,7 (7,9-88,7)	-	-	-
Enfermedad estable (%)	34	12	RAR: 22	-

* Análisis ajustado por los posibles sesgos introducidos por las evaluaciones no planificadas.

MTS: Mejor terapia de soporte; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; NS: No significativo; RAR: reducción absoluta de riesgo.

Otros ensayos

Existen otros 4 ensayos en fase II, multicéntricos, abiertos y de un solo brazo en los que se evalúa seguridad y eficacia de panitumumab en monoterapia en pacientes con CCRm que han fracasado al tratamiento estándar (Hecht 2007, 20030167, 20030250, Muro 2009). Tres de ellos fueron evaluados por la EMEA; el ensayo de Muro et al (2009) no fue evaluado por su fecha reciente de publicación.

Los resultados de eficacia de estos ensayos, que incluyeron una población de pacientes similar, confirmaron los resultados de eficacia del ensayo de referencia (Van Cutsem 2007). Sin embargo, es difícil comparar estos estudios con el ensayo de referencia, ya que existen diferencias en criterios de inclusión, métodos de evaluación de la respuesta tumoral (RECIST modificado vs. criterios de OMS), tiempos de evaluación del tumor, medidas principales y los procesos de fabricación de panitumumab. En general se puede asegurar, que existe una eficacia anti-tumoral, aunque el nivel de respuesta es bajo (se observó sólo respuesta parcial).

Seguridad

Con el objeto de informar sobre la seguridad de panitumumab se tomó en consideración, además del ensayo clínico publicado por Van Cutsem et al y su extensión, la discusión científica redactada por la EMEA en 2007.

En el ensayo de Van Cutsem et al (2008) ocurrieron reacciones adversas de grado 3 en el 16% de los casos y de grado 4 en el 2%. El 4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por reacciones cutáneas adversas relacionadas con panitumumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de la 1ª toxicidad cutánea fue de 14 días (0-

72). Los efectos adversos más comunes fueron hipomagnesemia (29%), hipocalcemia (14%) y toxicidad ocular (15%).

La EMEA analizó 10 estudios que suman 789 pacientes con CCRm refractarios a quimioterapia estándar tratados con panitumumab en monoterapia. La mayoría de los pacientes (77%) recibió la dosis indicada (6 mg/kg cada 2 semanas), con la mediana de seguimiento de 17 semanas (rango 1-111).

Todos los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso. Los efectos adversos más comunes de panitumumab en monoterapia en pacientes con CCRm eran efectos adversos cutáneos seguidos por los efectos adversos gastrointestinales (tabla 4).

La mayoría de los síntomas de las reacciones potencialmente relacionadas con la infusión fueron de intensidad leve, se resolvieron sin tratamiento, fueron casos aislados y no fue necesario alterar o interrumpir el tratamiento.

Tabla 4: Efectos adversos más comunes en pacientes con monoterapia de panitumumab.

Evento	Cualquier grado (N=789)	Grado 3 o más (N=789)
Al menos un evento	100%	54%
Dermatitis acneiforme	52%	5%
Prurito	49%	2%
Eritema	49%	4%
Rash cutáneo	38%	3%
Fatiga	33%	5%
Náuseas	29%	2%
Diarrea	26%	2%

Los efectos adversos fatales o severos fueron directamente atribuidos a la progresión del cáncer. Dos pacientes presentaron efectos adversos mortales (posiblemente relacionados con el tratamiento): uno por embolia pulmonar y otro por infarto de miocardio. Otros ocho pacientes (1%) tuvieron eventos adversos potencialmente mortales que se consideraron relacionados con panitumumab.

La incidencia global de formación de anticuerpos anti-panitumumab es baja (1-2%). Comparado con pacientes que no desarrollaron anticuerpos, no se observó ninguna relación entre la presencia de anticuerpos anti-panitumumab y la farmacocinética, la eficacia y la seguridad.

Estudios en fase de ejecución

De acuerdo con la base de datos clinicaltrials.gov (consultada el 19 de enero de 2010) existen 34 estudios actualmente en activo con y sin reclutamiento de pacientes, en los que se incluye panitumumab en monoterapia o combinado con otro medicamento en uno de los brazos. Quince de ellos son patrocinados por Amgen. Únicamente uno de ellos comparará panitumumab con cetuximab para el tratamiento del CCRm en un ensayo fase III a realizarse de enero de 2010 a agosto de 2013.

COSTE DEL TRATAMIENTO

Metodología

Al igual que para la efectividad, se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de estudios económicos NHS EDD y en MEDLINE.

Se realizó una estimación bruta del coste directo del tratamiento con panitumumab por paciente y año. La cantidad de recursos consumidos (dosis) del tratamiento farmacológico se ha estimado a partir de la ficha técnica del laboratorio. Los datos de costes unitarios (PVL sin impuestos) han sido obtenidos en vademecum.es: 1 vial de 20 ml tiene un coste de 1.600 €. Los costes se expresan en euros de 2010.

Posteriormente se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría para el Servicio Canario de la Salud la indicación de panitumumab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático en todos sus centros hospitalarios, mediante la comparación de varios escenarios. Para ello se consultó con expertos en oncología de Canarias que nos facilitaron información sobre el número de pacientes susceptibles de recibir este tratamiento atendiendo a criterios clínicos.

Resultados

No se encontró ninguna evaluación económica que valorara panitumumab. Únicamente se identificó un estudio de análisis de costes en el que se comparan los costes de panitumumab y cetuximab, sin entrar en comparaciones de efectividad (Arocho et al, 2009). Según este estudio el tratamiento con panitumumab del CCRm puede generar ahorros para los hospitales del Sistema Nacional de Salud en comparación con cetuximab ya que el coste del primero es inferior al segundo: 17.670 € frente a 22.955 € (€ de 2008).

A continuación se muestran los resultados de la estimación bruta del coste del tratamiento e impacto presupuestario en el SCS.

El coste unitario de un vial de 20 ml de Vectibix® es de 1.600 € (PVL, 2010). Considerando una dosis de 6 mg/kg cada 2 semanas el coste de 8 semanas de tratamiento es de 96 € por kg de peso; (suponemos 8 semanas de tratamiento puesto que este es el tiempo que transcurre hasta que el tumor progresa en el ensayo clínico de referencia). La tabla 5 muestra las estimaciones del coste del tratamiento con Vectibix® y su alternativa Erbitux® de 8 semanas por persona para distintos pesos corporales. Estos resultados muestran que el coste de Vectibix® es menor que el coste de Erbitux®.

Tabla 5. Estimación del coste por persona del tratamiento de 8 semanas con Vectibix® y con Erbitux® (euros 2010)

	Panitumumab (Vectibix®) 20 ml (20 mg)	Cetuximab (Erbitux®) 20 ml (5 mg/ml)
PVL de un vial de 20 ml	1.600 €	192,3 €
Posología	6 mg/kg cada 2 semanas	400 mg/m ² la primera semana y 250 mg/m ² cada semana sucesiva
Coste de 8 semanas de tratamiento	6.720 €	7.442,01 €

Notas Estimaciones basadas en el supuesto de que cada paciente recibe 8 semanas de tratamiento (en el estudio de Van Cutsem et al transcurren 8 semanas hasta que el tumor progresa). Suponemos paciente de 70 kg de peso, 1,75 m de altura y superficie corporal de 1,8 m².

El número de pacientes con CCRm y KRAS mutado en Canarias se ha estimado, a partir de la consulta con especialistas, entre 5 y 10 casos al año. La tabla 6 muestra diversos escenarios de impacto presupuestario anual para el Servicio Canario de la Salud para distintas prevalencias de la enfermedad, en el caso de que cada paciente recibiera 8 semanas de tratamiento. Estas estimaciones sólo incluyen el coste directo del medicamento; no incluye coste de la administración, visitas a médicos, estancias, otras medicaciones, etc.

Tabla 6. Análisis del impacto presupuestario anual en el Servicio Canario de la Salud de la introducción de Vectibix® (euros 2010)

Nº de personas	Panitumumab (Vectibix®) 20 ml (20 mg)		
	60 kg de peso	70 kg de peso	80 kg de peso
1	5.760 €	6.720 €	7.680 €
5	28.800 €	33.600 €	38.400 €
10	57.600 €	67.200 €	76.800 €
15	86.400 €	100.800 €	115.200 €
20	115.200 €	134.400 €	153.600 €

Notas Estimaciones basadas en el supuesto de que cada paciente recibe 8 semanas de tratamiento (en el estudio de Van Cutsem et al transcurren 8 semanas hasta que el tumor progresa).

El coste promedio del tratamiento con panitumumab de un paciente con CCRm se estima en 5.760-7.680 € aproximadamente (8 semanas de tratamiento). Suponiendo un escenario de 10 pacientes susceptibles de recibir el tratamiento al año en Canarias, el impacto presupuestario para el Servicio Canario de la Salud sería de aproximadamente 70.000 euros. Esta cifra podría ser más reducida si panitumumab se prescribiera únicamente a pacientes que tuvieran contraindicado cetuximab. En cualquier caso, puesto que los dos tratamientos, panitumumab y cetuximab, tienen similar coste, el impacto presupuestario sería mínimo ya que un tratamiento es alternativo al otro.

CONCLUSIONES

1. Un solo ensayo clínico en fase III comparó panitumumab + mejor terapia de soporte (MTS) con MTS en pacientes con CCRm tras el fracaso de regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, irinotecán y oxaliplatino. Se observó una pequeña mejora en la supervivencia libre de progresión (5 días), ninguna diferencia significativa en supervivencia global (probablemente por el diseño cruzado del estudio para el grupo de MTS) y una respuesta objetiva baja (10%).
2. El reanálisis de los datos demostró un efecto estadísticamente significativo de la SLP en pacientes con gen KRAS no mutado comparado con los pacientes con KRAS mutado (5 semanas).
3. No existen estudios disponibles que comparen panitumumab con la alternativa actualmente disponible, cetuximab.
4. Se están esperando los resultados de dos ensayos clínicos en curso (fecha prevista de terminación en marzo y julio de 2010). A la luz de los nuevos

resultados será necesario reevaluar este medicamento ya que su autorización por la EMEA es condicional a la aportación de nuevos estudios prospectivos.

5. Como en otros inhibidores del EGFR, los efectos adversos más comunes están relacionados con el efecto farmacológico en forma de toxicidad cutánea, el cual se considera clínicamente manejable.
6. El coste directo de la medicación con panitumumab es ligeramente inferior al coste de cetuximab. No existen evaluaciones económicas completas en las que se evalúe el coste-efectividad de panitumumab.

RECOMENDACIONES

A partir del estado actual del conocimiento científico (muy pequeña mejora de la supervivencia libre de progresión, no mejora en la supervivencia global y respuesta objetiva baja, más favorable para un subgrupo de pacientes), y teniendo en cuenta que se trata de un medicamento con aprobación condicional del que se esperan nuevos estudios y cuya coste-efectividad no ha sido demostrada,

Se recomienda:

- No financiar panitumumab (Vectibix®), salvo en aquellas circunstancias en las que esté contraindicado cetuximab y exclusivamente en pacientes con cáncer colorrectal metastático con gen KRAS no mutado tras el fracaso de regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino y irinotecán.

EXPERTOS CONSULTADOS

- Dr. José Norberto Batista López. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Canarias
- Dr. Adolfo Murias Rosales. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Dr. José Aguiar Morales. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Doña Marina Bullejos Molina. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias
- Doña Alicia Díez del Pino. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Don Rafael Molero Gómez. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Don Francisco Javier Merino Alonso. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Dra. Marta Llanos Muñoz. Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Canarias

- Dr. Delvys Rodríguez Abreu. Servicio de Oncología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

EXPERTOS CONSULTADOS Y REVISORES EXTERNOS DEL INFORME

- Dr. Javier Dorta. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Farmacia, a los Servicios de Oncología de los hospitales citados, a Don Francisco Javier García García y a Don José Antonio Martín Conde.

REFERENCIAS

- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1626-34.
- Arocho R, García de Paredes M, Maurel J, Lema M, Hart WM, Rubio-Terrés C. Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastático con panitumumab y cetuximab. *PharmacoEconomics Span Res Art*. 2009;6(2):55-65.
- Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyan S et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007;110(5):980-8.
- Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009;39(5):321-6.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1658-64.
- Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2008;1:92-98.

Páginas web consultadas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>

- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- Vademecum: <http://www.vademecum.es>