

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

PANITUMUMAB

Dicembre 2008

Panitumumab

Indicazioni terapeutiche registrate

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

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Non esistono trattamenti specifici disponibili per l'indicazione registrata del panitumumab (vedi sopra). Tuttavia, dai dati di letteratura emerge che il cetuximab (ERBITUX®) in associazione all'irinotecan si è dimostrato efficace contro i tumori del colon-retto esprimenti il gene KRAS non mutante (wild-type)*. L'AVASTIN (bevacizumab) è un anti VEGF che però ha l'indicazione di trattamento del carcinoma del colon-retto di prima linea.

*La mutazione del gene KRAS è una delle mutazioni più frequenti delle cellule del carcinoma del colon-retto e ciò sta alla base della ridotta risposta ad alcuni farmaci.

Meccanismo d'azione

Il panitumumab è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano del tipo IgG2, che si lega con elevata affinità e specificità all'EGFR umano.

Il gene KRAS (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) codifica per una piccola proteina legante il GTP e coinvolta nella trasduzione del segnale. Una serie di stimoli (incluso quello mediato dall'EGFR) attivano KRAS, che a sua volta induce altre proteine cellulari in grado di promuovere la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e l'angiogenesi.

Alle mutazioni attivanti nel gene KRAS, che si verificano di frequente in diversi tumori umani, è stato attribuito un ruolo importante sia nell'oncogenesi che nella progressione del tumore e anche nella diminuzione della risposta ai farmaci anti-EGFR.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio registrativo ha paragonato l'efficacia e la sicurezza del panitumumab in aggiunta alla *best supportive care* (BSC) a quelle della BSC da sola nei pazienti con il carcinoma metastatico del colon-retto che non hanno risposto alla precedente terapia con 5-fluorouracile, irinotecan e oxaliplatino. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione con la possibilità di passare nel braccio del panitumumab se era evidente la progressione della malattia. Dopo otto settimane era stata effettuata una prima valutazione dello stato della malattia e fu osservato che una grossa parte della popolazione era andata incontro alla progressione della malattia. Globalmente, è stato osservato un leggero miglioramento della sopravvivenza libera da progressione* e nessuna differenza significativa nella sopravvivenza globale (da notare che la relativa Kaplan-Meier indica una sopravvivenza maggiore senza panitumumab). Inoltre, è stata osservata un basso tasso di risposta oggettiva.

Come per gli altri inibitori dell'EGFR, le reazioni avverse più comunemente osservate sono state quelle cutanee in quanto correlate al meccanismo d'azione del farmaco.

* Nei pazienti esprimenti il gene KRAS wild-type

Figure 7. Study 20020408: Kaplan–Meier plot of PFS (ITT, IRC assessment)

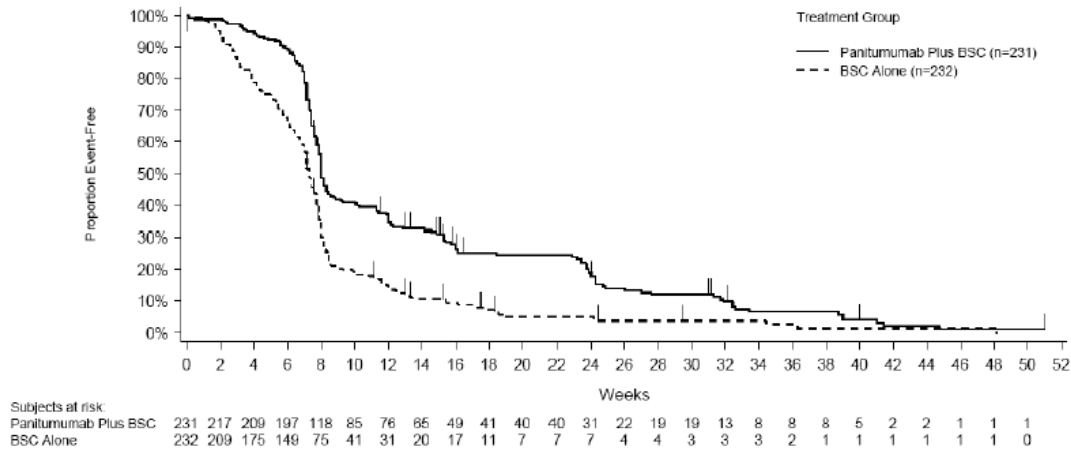
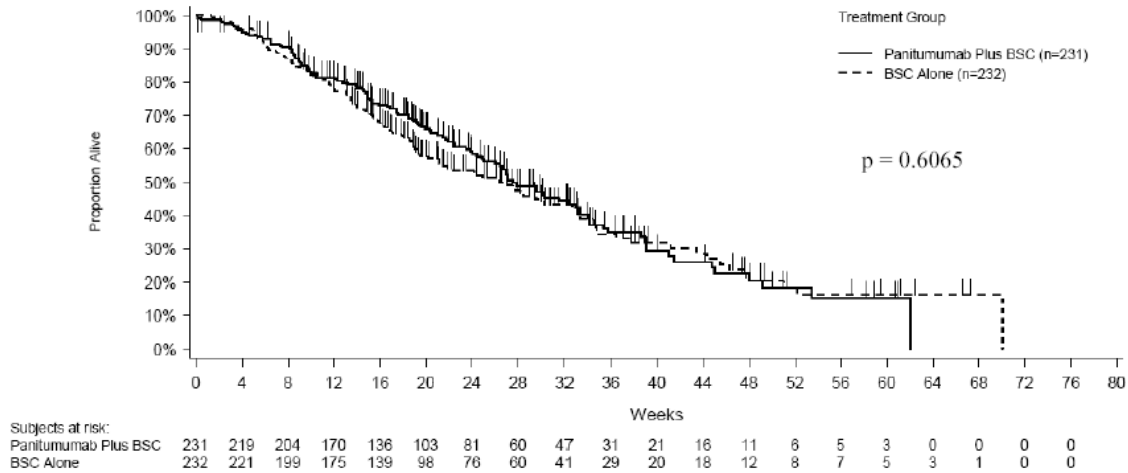


Figure 8. Study 20020408: Kaplan–Meier plot over survival time (ITT)



Conclusioni

I dati di efficacia disponibili indicano che il panitumumab non rappresenta una importante opzione terapeutica per i pazienti che hanno fallito i precedenti regimi terapeutici. Il farmaco è stato autorizzato per i soggetti che presentano il gene KRAS e ciò perché durante un'analisi per sottogruppi si è evidenziato che le risposte migliori si ottenevano in questo gruppo di pazienti. Tuttavia, questa caratteristica non rappresentava un criterio di inclusione prespecificato per lo studio registrativo. Alla luce di queste considerazioni e in attesa di eventuali ulteriori dati clinici si ritiene che il panitumumab non debba essere inserito nel PTR.

Bibliografia

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-en6.pdf>