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.º 014-DETS-IETSI-2020

EFICACIA Y SEGURIDAD DE PANITUMUMAB MÁS FOLFIRI PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER COLORRECTAL CON GEN KRAS NO MUTADO QUE RECIBIÓ TERAPIA ADYUVANTE CON ESQUEMAS DE OXALIPLATINO SIN IRINOTECÁN Y QUE PROGRESA A METÁSTASIS, CON ECOG 0-1

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2020

EsSalud

IETSI EsSalud INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

4. Andrea Mercedes Rivera Santillan – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.

REVISORES CLINICOS

- Sally Corrales Sequeiros – Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de panitumumab más FOLFIRI para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú, 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	Del inglés, *American Society of Clinical Oncology*
CCR	Cancer colorrectal
CCRm	Cancer colorrectal metastásico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Del inglés, *European Medicines Agency*
ESMO	Del inglés, *European Society for Medical Oncology*
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FDA	Del inglés, *Food and Drug Administration*
FOLFOX	5-fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino
FOLFIRI	5-fluorouracilo + leucovorina + irinotecan
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
IC	Intervalo de confianza
ICER	Del inglés, *Institute for Clinical and Economic Review*
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	Del inglés, *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare*
JSCCR	Del ingles, *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum*
NCCN	Del inglés, *The National Comprehensive Cancer Network*
NICE	Del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Del inglés, *Scottish Medicines Consortium*
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 10

A. ANTECEDENTES 10

B. ASPECTOS GENERALES 11

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PANITUMUMAB 12

III. METODOLOGÍA 15

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 15

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA 15

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 16

IV. RESULTADOS 17

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 18

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 20

i. Guías de práctica clínica 20

ii. Evaluación de tecnología sanitaria 29

iii. Ensayos clínicos 31

V. DISCUSIÓN 36

VI. CONCLUSIONES 42

VII. RECOMENDACIONES 44

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 45

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO 50

I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el cáncer colorrectal es la cuarto tipo de cáncer más frecuente. En el Perú, es la cuarta causa de muertes por cancer, con alrededor de 2367 muertes y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 13.3 por cada 100,000 habitantes, reportados al 2018. Aproximadamente del 20 – 25 % se encuentra en fase metastásica al momento del diagnóstico.

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

- Actualmente se han propuesto nuevos tratamientos con productos biológicos basados en anticuerpos monoclonales para la identificación e inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en ingles).

- Al respecto, los especialistas señalan que particularmente para un grupo de pacientes con cancer colorrectal, con gen KRAS no mutado, con buen estado funcional (ECOG 0-1), que recibieron terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresan a metástasis, la opción de tratamiento para el CCRm, en el contexto de primera línea, es la quimioterapia con FOLFIRI. No obstante, sugieren que la adición de un producto biológico (panitumumab) a la terapia con FOLFIRI podría ser beneficioso para el paciente.

- Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR juega un rol importante en el desarrollo de CCR, por lo que su inhibición podría dar la impresión de representar una estrategia prometedora para el tratamiento. Panitumumab ha sido aprobada por la agencia europea European Medicines Agency (EMA) y la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) para su uso en combinación con FOLFIRI como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con CCRm, con

gen KRAS no mutado. No obstante, no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el mismo uso.

- En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de FOLFIRI más panitumumab comparado FOLFIRI solo para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

- Tras la búsqueda sistemática, se incluyeron cinco guías de práctica clínica (GPC): la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2020, la guía de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2020, la guía de Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) del 2020, la guía de European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2016 y la guía de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) del 2016; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada por SMC “Panitumumab (Vectibix®). Scottish Medicines Consortium (SMC) No: 1082/15” del 2015 y NICE “Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer [TA439]” del 2017; y un ensayo clínico fase II publicado por Köhne et al., 2012.

- Con respecto a las GPC, solo una (NCCN) de las cinco guías incluidas, recomendó específicamente la terapia combinada con FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado y con ECOG 0-1. Esta recomendación se sustentó en la extrapolación de los resultados de un ensayo clínico, que evaluó el esquema propuesto en el contexto de segunda línea y no de primera línea (nuestra condición de interés), por lo cual fue considerada evidencia de baja calidad. Por su parte las guías de JSCCR y ESMO realizaron recomendaciones generales sobre el uso de FOLFIRI más un anticuerpos anti-EGFR, que incluía a panitumumab. La evidencia de respaldo específica para FOLFIRI más panitumumab correspondieron a un ensayo clínico de fase II, de un solo brazo publicado por Köhne et al. 2012 (JSCCR) y la extrapolación de un estudio que evaluó FOLFOX más panitumumab y no FOLFIRI más panitumumab (ESMO). De este modo, ambas recomendaciones se sustentan en evidencia también de baja calidad. Por otra parte, la guía de NICE no fue clara al presentar una recomendación. Esta guía refiere consultar un algoritmo online de tratamientos, el cual no presenta la valoración del nivel de evidencia ni el grado de recomendación. Por otro lado, la guía de SIGN no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab dentro de sus opciones de tratamiento de primera línea para el tratamiento del CCRm. Cabe resaltar que las

guías de la JSCCR y SIGN recomiendan también el uso de la quimioterapia con FOLFIRI como opción de tratamiento de primera línea para la misma población.

- En referencia a las ETS, el comité de SMC no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab, básicamente por falta de evidencia de respaldo. Por su parte, el comité de NICE baso su decisión en dos aspectos: i) la opinión de expertos clínicos que declararon que FOLFIRI sería similar a FOLFOX en términos de eficacia y ii) debido a ello extrapolaron los resultados obtenidos de un ensayo clínicos que evaluó FOLFOX más panitumumab hacia el contexto FOLFIRI más panitumumab. Así, el comité concluyo prematuramente que es probable que la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) de FOLFIRI más panitumumab sea similar a la encontrada en el esquema FOLFOX más panitumumab. Y aunque no pudo estimar la costo-efectividad, por la misma razón, basándose en estas previas asunciones concluyó que es probable que la costo efectividad sea similar a la de FOLFOX más panitumumab. De este modo, a pesar de reconocer la falta de evidencia, optó por recomendar el esquema de interés, apoyándose en la extrapolación de los resultados, opinión de expertos y descuentos sobre el precio de panitumumab acordados con la empresa farmacéutica.

- Con respecto al ensayo clínico, es un estudio de fase II, de etiqueta abierta, sin grupo de comparación, financiado por la empresa farmacéutica productora de panitumumab. Su objetivo fue evaluar los efectos del tratamiento con FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm en el contexto de primera línea. De 154 pacientes incluidos, 86 correspondieron aquellos con el gen KRAS no mutado. Dada la naturaleza del estudio, los resultados presentados fueron fundamentalmente descriptivos. Teniendo en cuenta este aspecto, la mediana de la SLP del subgrupo de interés (con gen KRAS no mutado) fue de 8.9 meses (IC 95% 7.6-14.3). El 55 % de la población reportó eventos adversos (EA) serios (relacionados a diarrea, vómito, neutropenia, deshidratación, fatiga y embolismo pulmonar). En línea con esto, se registró un alto porcentaje de descontinuación del tratamiento (más del 90 %), de los cuales más del 20 % (del grupo con gen KRAS no mutado) correspondió a aquellos relacionados a EA.

- En relación a la validez interna del estudio, dada la naturaleza del estudio, de etiqueta abierta y sin grupo de comparación, se debe tener en cuenta que el riesgo de sesgo de selección, realización y detección son altos. En referencia al sesgo de notificación, no se encontró la publicación del protocolo a fin de evaluar la consistencia entre los desenlaces establecidos y la publicación de los resultados. La definición del desenlace de SLP planteada por los autores, así como el punto de corte para el análisis de los datos se obtuvieron de los registros de la página web

ClinicalTrial.gov), tampoco se notificaron cuantitativamente las muertes ocurridas, el porcentaje de descontinuación del tratamiento debido a EA (FOLFIRI más panitumumab en conjunto) y el porcentaje de EA serios para el subgrupo de pacientes con gen KRAS no mutado. Esto es sustancial, más aun cuando los investigadores realizaron enmiendas al protocolo con el fin de evaluar más específicamente a ésta subpoblación (con el gen KRAS wild type).

- Dada la falta de grupo de comparación del ensayo clínico presentado, el equipo técnico del IETSI consideró útil poner en perspectiva datos reportados por otros estudios que evaluaron el uso de FOLFIRI solo, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm con condiciones similares a los evaluados en el estudio publicado por Köhne et al. Otros estudios (fase III) que evaluaron el uso de FOLFIRI solo, en pacientes con CCRm, con ECOG 0-1, reportaron 29.3 % (NCT00457691) y 33.9 % (NCT00154102) de EA serios. Con una mediana de SLP de 8.4 meses (IC 95% 7.6-9.2) y 8.7 meses (IC 95% 7.4-9.9), respectivamente. De este modo, los resultados mostrados no parecen ser diferentes en términos de SLP, pero si parecen mostrar un incremento notable en la incidencia de EA serios, con diferencias de más del 20 % de EA serios, entre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con el uso de FOLFIRI solo. Cabe destacar, que si bien estas discrepancias deben ser corroboradas con ECA fase III que evalúen directamente ambos esquemas de tratamientos. El añadir panitumumab a la terapia con FOLFIRI parece aumentar considerablemente la incidencia de eventos adversos que ponen en riesgo la vida del paciente, comprometiendo su seguridad.

- Desde otro contexto, considerando una aproximación entre los pacientes de la PICO y aquellos que recibieron solo un régimen de quimioterapia con oxaliplatino sin irinotecan (como primera línea), los datos de un estudio que evaluó FOLFIRI más panitumumab en el contexto de segunda línea pueden ser útiles. Este ECA, fase III (NCT00339183) que evaluó FOLFIRI más panitumumab vs FOLFIRI solo, como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm, con ECOG 0-1 y con gen KRAS no mutado, previamente tratado con quimioterapia sin irinotecan; no mostró diferencias en términos de sobrevida global (p=0.12) entre ambos grupos. Contrariamente presentó un mayor porcentaje de EA serios (40 %) para aquellos que recibieron FOLFIRI más panitumumab comprado con FOLFIRI solo (29 %), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.0003) y un mayor riesgo de desarrollar EA serios (RR=1.34 IC95%: 1.14 - 1.57). Estos datos se condicen con aquellos mostrados previamente en el contexto de primera línea. De este modo, los resultados de este estudio fase III muestran, que el añadir panitumumab a la terapia con FOLFIRI no representa un beneficio en términos de sobrevida global, pero si incrementan significativamente el riesgo de EA serios,

comprometiendo la seguridad del paciente con CCRm, en comparación con el uso de la terapia solo con FOLFIRI.

- De esta manera, con base en la mejor evidencia disponible hasta la fecha descrita previamente, no se cuenta con el sustento técnico necesario que demuestre mayor eficacia y seguridad sobre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo, en pacientes con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type), que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. Además, considerando que, hasta la fecha, la FDA no ha aprobado el uso de panitumumab en combinación con FOLFIRI como primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado. Se concluye que, aunque existe incertidumbre respecto al verdadero balance riego/beneficio del uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo en la población de interés para el presente dictamen, la evidencia indirecta mostró mayor riesgo que beneficio sobre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con el uso de FOLFIRI solo, en la población de interés.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de FOLFIRI más panitumumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de panitumumab más FOLFIRI, comparado con FOLFIRI solo, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. Así, el Dr. Miguel Ticona Castro, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016,** envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto panitumumab según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Paciente adulto, ECOG 0-1, diagnóstico cancer de colon metastásico con exposición previa a régimen conteniendo oxaliplatino en el último año
Intervención	FOLFIRI más panitumumab
Comparador	FOLFIRI
Desenlace	Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida Sobrevida global

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médico especialista en oncología, Dra. Sally Corrales, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.
Intervención	Panitumumab + FOLFIRI *
Comparador	FOLFIRI
Desenlace	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida

*FOLFIRI: Tratamiento quimioterápico compuesto por: 5 fluorouroracilo, leucovorina (ácido folinico) e irinotecan.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer colorrectal (CCR) se origina por el crecimiento incontrolado de las células del revestimiento (mucosa, muscular y serosa) del colon y/o el recto. A nivel mundial, el CCR es el cuarto tipo de cáncer más común en hombres y mujeres con más de 1.8 millones de casos nuevos y más de 880,000 muertes registradas al 2018. En el Perú, el CCR es la cuarta causa de muertes por cáncer, con alrededor de 4610 casos nuevos, 2367 muertes y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 13.3 por cada 100,000 habitantes, reportados al 2018 (GLOBOCAN [Internet], 2020). Aproximadamente del 20 – 25 % de los cánceres de colon recién diagnosticados son cáncer colorrectal metastático (CCRm). Los sitios metastásicos distantes más comunes son el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos y el peritoneo. A pesar de los avances en el tratamiento del CCRm, el pronóstico aún es pobre, con una tasa de sobrevida menor a 5 años menor al 20 % (UpToDate [Internet], 2020b).

El tratamiento del CCRm es principalmente farmacológico. Entre el 80 % y 90 % de los CCRm son irresecables (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020a). Por otro lado, aunque el tratamiento quirúrgico del CCRm limitado (metástasis localizada en un solo órgano) es potencialmente curativo, su tasa de recurrencia es alta (entre 70 % y 80 %) (UpToDate [Internet], 2020a). De este modo, la terapia quirúrgica generalmente es paliativa (i.e. dirigido al control de los síntomas de obstrucción y sangrado del tumor primario) y se acompaña de otras terapias sistémicas. Frente a este escenario, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y prolongar su sobrevida. El manejo de los pacientes con diagnóstico de CCRm y que mantienen un buen estado general (ECOG 0-1) incluye como primera línea de tratamiento la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y capecitabina), como los esquemas FOLFOX (5-fluorouracilo + leucovorina + oxaliplatino), CAPOX o XELOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (5-fluorouracilo + leucovorina + irinotecan), y FOLFIRINOX (5-fluorouracilo + leucovorina + irinotecan + oxaliplatino). Todos estos esquemas se encuentran actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2020).

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 se destacan los anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos monoclonales tienen como diana celular el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en ingles) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés)(NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020a). Previamente, el IETSI ha evaluado la adición de anticuerpos monoclonales; tales como: bevacizumab (IETSI-EsSalud, 2016c), cetuximab (IETSI-EsSalud, 2016a, 2019) y panitumumab (IETSI-EsSalud,

2017) a los esquemas de quimioterapia de primera línea disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes con CCRm. Ninguna de las evaluaciones mostró que la adición del anticuerpo monoclonal ofreciera un mayor beneficio clínico al que ya ofrecían los tratamientos estándar disponibles en el petitorio farmacológico institucional. No obstante, los especialistas señalan que particularmente para un grupo de pacientes con CCR, con gen KRAS no mutado, con buen estado funcional (ECOG 0-1), que recibieron terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresan a metástasis, la opción de tratamiento para el CCRm en el contexto de primera línea es la quimioterapia con FOLFIRI. En relación con eso, los especialistas de la institución sugieren que el esquema de FOLFIRI más panitumumab podría ser en más eficaz que la terapia solo con FOLFIRI.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de panitumumab más FOLFIRI, comparado con FOLFIRI solo, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PANITUMUMAB

Panitumumab (Vectibix®) es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 contra el EGFR. El EGFR es una glicoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosina quinasas de tipo I. El EGFR potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales y se expresa en una variedad de células tumorales. La unión de panitumumab a EGFR conlleva a 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 VEGF. El EGFR juega un rol importante en el desarrollo del CCR, por lo que su inhibición se presenta como una estrategia prometedora para el tratamiento. Asimismo, los efectos de panitumumab parecen ser mayores en pacientes con el gen KRAS no mutado (también llamado: tipo salvaje o *wild type*) (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet], 2020).

Panitumumab (Vectibix®) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2006 para el tratamiento de pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado como primera línea de tratamiento en combinación con FOLFOX y como monoterapia luego de la progresión a quimioterapia con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan. No obstante, hasta la fecha, no cuenta con aprobación de la FDA como tratamiento de primera línea en combinación con FOLFIRI. Además, la FDA resalta que panitumumab no debe ser usado en pacientes con KRAS mutante o en aquellos que no se conozca *a priori* el estado de

mutación del gen (FDA [Internet], 2020). Por otro lado, la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el uso de panitumumab, en combinación con FOLFIRI, como primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CCRm, con gen KRAS no mutado. Asimismo, ha aprobado el uso de panitumumab en combinación con FOLFOX en primera línea y con FOLFIRI en segunda línea de tratamiento para estos pacientes (EMA [Internet], 2020).

De acuerdo con lo descrito en las etiquetas de la FDA y la EMA, panitumumab se administra a dosis de 6 mg/kg de peso cada 14 días, mediante infusión intravenosa de 60 minutos (≤1000 mg) o 90 minutos (>1000 mg)(EMA [Internet], 2020; FDA, 2017). La EMA señala, adicionalmente, que la dosis de panitumumab podría ser modificada en caso de reacciones dermatológicas graves (≥ grado 3).

En relación a los eventos adversos de panitumumab, las etiquetas señalan que las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) de panitumumab en combinación con los esquemas FOLFOX o FOLFIRI son: diarrea, estomatitis, inflamación de las mucosas, astenia, paroniquia, anorexia, hipomagnesemia, hipopotasemia, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, prurito y piel seca. Adicionalmente, la EMA señala que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, tras el uso de panitumumab (en monoterapia o en combinación con quimioterapia) son las reacciones cutáneas (94 %); de las cuales el 23 % corresponden a eventos adversos graves (grado 3) y <1 % a eventos adversos con riesgo de mortalidad o de discapacidad (grado 4).

En relación a las advertencias y precauciones, las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA indican evaluar la suspensión del uso en casos de toxicidad dermatológica y de tejidos blandos, aumento de la progresión del tumor, alteraciones electrolíticas, complicaciones pulmonares como el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, reacciones relacionadas con la perfusión, toxicidades oculares, pacientes en edad avanzada (especialmente con la terapia combinada de panitumumab y FOLFIRI o FOLFOX) y toxicidad embriofetal.

En el Perú, panitumumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Vectibix ®. Panitumumab está indicado como tratamiento de primera línea, en combinación con FOLFIRI o FOLFOX, para el tratamiento de pacientes con CCRm y gen KRAS no mutado; sin embargo, no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) o del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2020).

Tabla 3. Registro sanitario de panitumumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Laboratorio	Presentación	Costo
Vectibix	BE00959	7/11/2019 (*)	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	Vial de 5 ml a 20mg/ml	S/. 2,307.14 (**)

(*) DIGEMID señala que: "La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)"
(**) Obtenido del observatorio de precios de DIGEMID (http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/). Fecha de acceso: 19 de setiembre del 2020.

Considerando las dosis de panitumumab recomendadas por la FDA y la EMA para el tratamiento de CCR metastásico (6 mg/Kg de peso cada 14 días), se estima que cada paciente requiere aproximadamente 4 ampollas de panitumumab cada 14 días. Por lo tanto, en un periodo de 6 meses, cada paciente requiere aproximadamente 52 ampollas de panitumumab. Finalmente, según lo señalado en el observatorio de precios de DIGEMID, el costo de adquisición de panitumumab ascendería a **S/ 119,971.00** por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de panitumumab más FOLFIRI, comparado FOLFIRI solo, para el tratamiento de pacientes adultos con CCR con gen KRAS no mutado que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. La búsqueda se inició con la revisión de la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, DIGEMID y la OMS.

La búsqueda sistemática se realizó en las principales bases de datos: Medline vía PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo: la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas (BRISA) la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer colorectal, tales como: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica, pero lo suficientemente sensible, para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la intervención y la

población de interés. Se emplearon términos Mesh[1] , así como términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos utilizadas para la búsqueda sistmática de evidencia.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (http://rayyan.qcri.org/).

La selección de los estudios se llevó a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado, evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

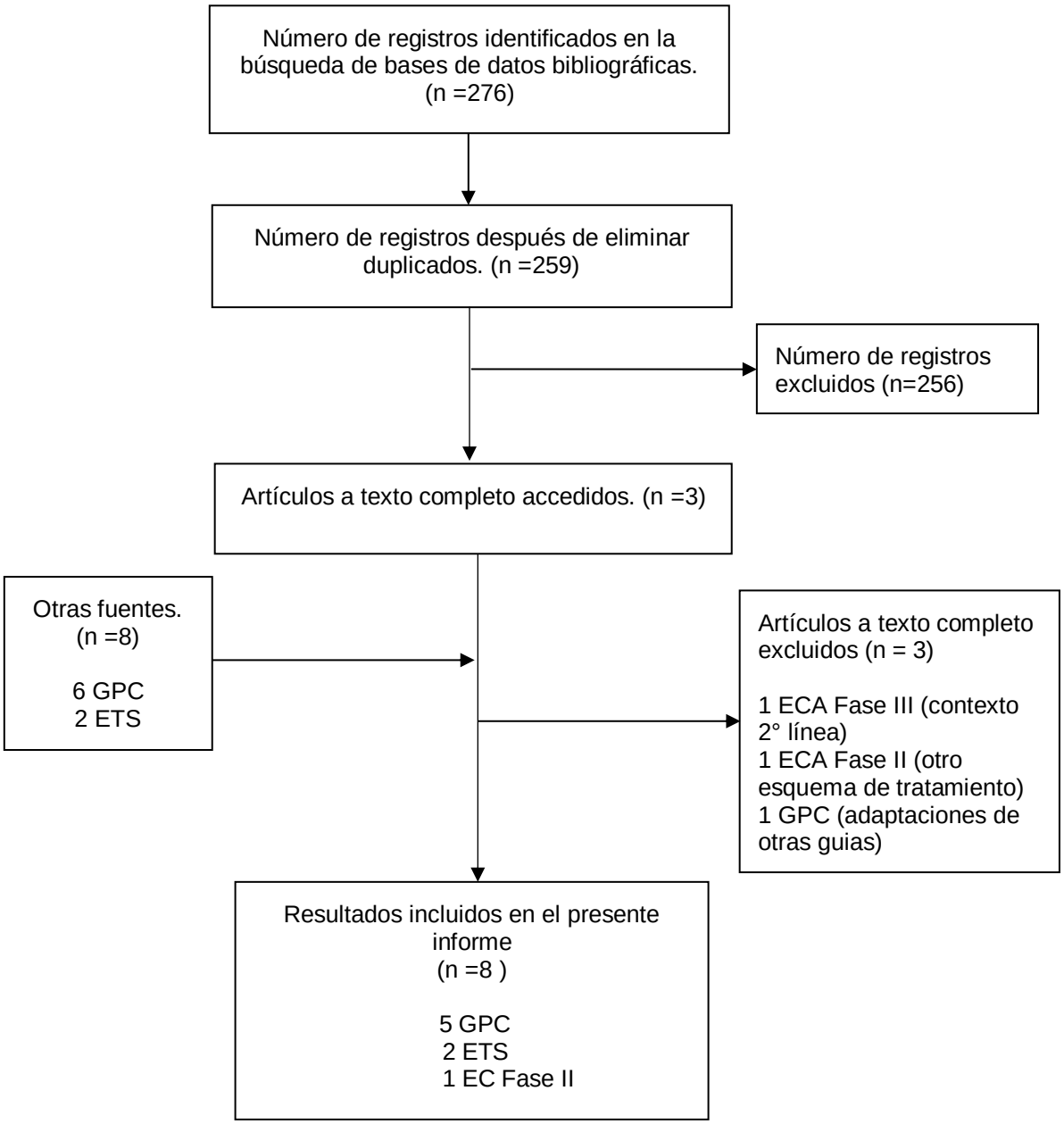
La selección se centró en ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin meta-análisis, GPC (actualizadas y/o publicadas en los cinco últimos años) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), que respondieran de manera específica a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. No obstante, al no identificar ECA de fase III que correspondieran con la pregunta PICO, se optó por ampliar la selección a ECA de fase II que evaluaran de manera directa la pregunta PICO de interés. Se incluyeron documentos en inglés o español según la fuente consultada.

Cabe mencionar, que debido a la escasa evidencia encontrada sobre el uso de panitumumab más FOLFIRI en la población de interés (pacientes con CCR, gen KRAS no mutado que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1), se optó por incluir como evidencia indirecta, estudios que evaluaran el uso de panitumumab más FOLFIRI como primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado, con ECOG 0-1; la cual incluye a la población de interés del presente dictamen preliminar.

[1] Termino MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, EC= ensayo clínico, ECA= ensayo clínico aleatorizado, RSNWMA=revisión sistemática con network metaanálisis (análisis en red), RSMA=revisión sistemática con metaanálisis.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de evidencia científica relacionada al uso de panitumumab más FOLFIRI como tratamiento de pacientes adultos con CCR, gen KRAS no mutado, que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. La presente sinopsis describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS con o sin meta análisis y estudios primarios).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020. *"Colon Cancer. Version 4.2020 - June 15, 2020"* (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020a).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. *"Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]"* (NICE guideline, 2020).

- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR), 2020. *"Guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer*" (Hashiguchi et al., 2020).

- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016. *"ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*" (Van Cutsem et al., 2016).

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016. *"Diagnosis and management of colorectal cancer [SIGN 126]*" (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- *American Society of Clínica Oncology* (ASCO), 2020. "*Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline*" (Chiorean et al., 2020).
  Esta guía fue excluida por tratarse de la adaptación de otras guías y consenso de expertos sin cumplir con los estándares de calidad para la elaboración como son la valuación de la evidencia y grado de recomendación.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- *Scottish Medicine Consortium* (SMC), 2015. *"Panitumumab (Vectibix®). SMC No: 1082/15"* (SMC Scottish Medicines Consortium, 2015).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. *"Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer [TA439]"* (NICE, 2017a).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. "*Panitumumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer (terminated appraisal). Technology appraisal [TA240]. Published date: 14 December 2011. Last updated: 29 March 2017*" (NICE, 2017b).

  Esta ETS fue excluida porque estuvo dirigida a pacientes con CCRm previamente tratados, es decir en un contexto de segunda línea. Lo cual no corresponde con nuestra población de interés.

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran a la PICO de interés.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Köhne et al., 2012. *"First-line panitumumab plus irinotecan/5-Fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer"* (Köhne et al., 2012).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Berlín et al., 2007. *"Panitumumab with Irinotecan/Leucovorin/5-Fluorouracil for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer"* (Berlin et al., 2007).

  Este ensayo clínico fue excluido debido a que evaluó un esquema de tratamiento con 5-FU en bolo (IFL) en lugar del esquema FOLFIRI (intervención de interés del

presente dictamen preliminar). Los pacientes incluidos recibieron IFL más panitumumab, y aquellos que presentaron toxicidad al tratamiento pasaron a recibir FOLFIRI más panitumumab. De este modo, este ensayo clínico no ayuda a esponder la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

- Peeters et al., 2010. *"Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatmentin Patients With Metastatic Colorectal Cancer"* (Peeters et al., 2010).

  Este ensayo clínico fue excluido porque evaluó panitumumab más FOLFIRI en pacientes con CCRm en un contexto de segunda línea de tratamiento; la cual no corresponde a la intervención de interés para el presente dictamen preliminar.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov

Se encontró el registro de un ensayo clínico en curso. Este corresponde a un ensayo clínico de fase II (NCT04425239), aleatorizado, de etiqueta abierta cuyo objetivo es evaluar FOLFIRI más panitumumab administrado de manera continua versus un esquema de administración intermitente, como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm irresecable con gen RAS (KRAS y NRAS) y BRAF no mutado. El estudio comenzó en marzo del 2018 y se estima que terminará en diciembre del 2021.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

The National Comprehensive Cancer Network **(NCCN), 2020. "*Colon Cancer. Version 4.2020 - June 15, 2020"* (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020a)**

Esta GPC fue desarrollada por *la NCCN* para el diagnóstico y manejo del cancer colorrectal. Las recomendaciones de esta guía fueron formuladas empleando un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías[2] (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia

[2] Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada, Categoría 2A: Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada, Categoría 2B: Basado en evidencia de nivel inferior, hay consenso de NCCN de que la intervención es apropiada y Categoría 3: Basado en evidencia de cualquier nivel, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

científica y al consenso de expertos que forman parte de comité elaborador de la guía. De los 50 miembros del panel elaborador de la guía, dos declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce panitumumab (Amgen), como se muestra en el siguiente enlace:
https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=581.

Recomendaciones

Esta GPC recomienda el uso de panitumumab más FOLFIRI, entre otros esquemas, como primera línea de tratamiento solo para pacientes adultos con CCRm con gen KRAS/NRAS/BRAF no mutado y tumores del lado izquierdo (nivel de recomendación: 2A). Asimismo, señala que esta recomendación esta dirigía a pacientes capaces de tolerar terapias intensas; es decir, con buen estado de performance. Las otros tratamientos recomendados corresponden a combinaciones de FOLFIRI más otras terapias biológicas (i.e. bevacizumab y cetuximab).

El comité elaborador de la guía, sustenta su recomendación sobre los resultados de un ensayo clínico de fase III, en el cual se evalúa la eficacia de la terapia combinada de panitumumab más FOLFIRI como segunda línea de tratamiento para pacientes con CCRm, gen KRAS no mutado. Cabe resaltar que la intervención de interés del presente dictamen es como primera línea; y no como segunda línea como se evalúa en este estudio (Peeters et al., 2010).

En cuanto a la calidad de la evidencia, a pesar de que la guía ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura y estableció la gradación de la evidencia. La guía misma especifica que cuando no existe un nivel de evidencia alto, como en este caso, se basan en la revisión de evidencia de baja calidad y en la opinión de expertos. De este modo, la recomendación de uso de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado corresponden a un bajo nivel de evidencia y por lo tanto deben ser tomadas con cautela considerando este aspecto.

En cuanto a la rigurosidad metodológica, esta guía según los criterios establecidos en el domino 3 del instrumento AGREE II que evalúa la calidad metodológica de las GPC, presenta ciertas limitaciones en su metodología como son la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la revisión externa por pares (no se encontró información acerca de una revisión externa independiente previa a la publicación oficial de esta guía). Los detalles respecto a la elaboración y metodología de actualización se encuentran en la página web de la organización https://www.nccn.org.

En resumen, la guía recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm con gen KRS no mutado. La recomendación se basó en la extrapolación de los resultados del uso de este esquema de tratamiento en un contexto de segunda línea en pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado y la opinión de expertos clínicos, lo cual es considerado como evidencia de bajo nivel.

National Institute for Health and Care Excellence **(NICE), 2020. "*Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]"*. (NICE guideline, 2020)**

Esta GPC fue desarrollada por la NICE para el manejo de pacientes adultos con cáncer colorrectal, tanto para el tratamiento de la enfermedad local como metastásica. La búsqueda sistemática de la información se basó en un método sistemático de búsqueda de la evidencia a partir de MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), centrándose principalmente en ECA, RS, GPC, estudios económicos y de farmacodinámica. Esta búsqueda fue desarrollada por un equipo designado por NICE. La valoración de la evidencia y grado de recomendación se basó en el sistema GRADE. La financiación del desarrollo de la guía estuvo a cargo del sistema de salud del Reino Unido. De los 18 miembros del comité elaborador de la guía, 2 declararon conflicto de interés con la empresa productora de panitumumab (Amgen) como conferencistas de temas relacionados a panitumumab y cetuximab, así como subvenciones de viajes y congresos.

Con respecto a la información que responde a la pregunta PICO de interés, esta guía a través de su apartado 1.5.2 relacionado a "*Terapia sistémica contra el cáncer para personas con metástasis cáncer colorrectal"*, recomienda consultar el algoritmo interactivo online desarrollado por NICE sobre el manejo del cáncer colorrectal metastásico (https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer/managing-metastatic-colorectal-cancer#content=view-index). Este algoritmo de tratamientos, indica el uso de FOLFIRI más panitumumab como opción de tratamiento biológico para pacientes adultos con CCRm con gen KRAS no mutado, no tratado previamente, en el contexto de primera línea. Asimismo señala que dicha recomendación proviene de la ETS de NICE sobre cetuximab y panitumumab para el cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente (NICE, 2017a). Sin embargo, en este algoritmo no se presentan el nivel de evidencia o el grado de recomendación de las recomendaciones planteadas. Cabe resaltar que dicha ETS forma parte del cuerpo de la evidencia para el presente dictamen preliminar y se describirá a detalle en las secciones posteriores.

En relación a la recomendación, el comité a cargo de la guía de NICE, explico la razón de esta recomendación. Ellos señalaron que las ETS de NICE cubren la orientación sobre la

terapia sistémica contra el cáncer para personas con CCRm, que no fueron actualizadas por esta guía. El comité, indicó, además, que no revisó las evaluaciones de tecnología y que estas deben utilizarse cuando sea apropiado para guiar la elección de la terapia sistémica contra el cáncer. Dejando entrever que ellos no se hacen responsables por dichas recomendaciones y que lo emitido por las ETS servirían solo como orientación.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución https://www.nice.oro.uk. En general, dentro de sus fortalezas se encuentra que se lleva a cabo una búsqueda sistemática de la información, realizada por un panel de expertos multidisciplinarios, cuenta con revisión por pares y también abierta a discusión antes de su publicación, además no se reportaron conflictos de interés entre los participantes que elaboraron la guía, según lo descrito. Dentro de las limitaciones metodológicas se encuentra la falta de información suficiente que permita al lector conocer a detalle el sistema de búsqueda y los criterios de selección de la evidencia encontrada, así como las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia.

De este modo, la guía de NICE no presenta de manera clara y detallada la opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con CCRm, sino que hace referencia a lo descrito en un algoritmo interactivo online de tratamientos elaborado por NICE, el cual no presenta el nivel de evidencia ni el grado de las recomendación. Este algoritmo señala el uso de FOLFIRI más panitumumab como opción de tratamiento en primera línea para los pacientes adultos con CCRm con gen KRAS no mutado, no tratado previamente, el cual se sustenta en una ETS desarrollado por NICE.

***Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum* (JSCCR), 2020. "*Guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer*". (Hashiguchi et al., 2020)**

La GPC de la *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum* (JSCCR) fue realizada por un panel de expertos que conformaron el comité elaborador de la GPC, quienes recopilaron información acerca de preguntas clínicas específicas. Los autores refieren que para esta edición de la guía 2019, a diferencia de la versión anterior del 2016, se realizó una revisión completa de todos los tratamientos para el CCRm con la corrección y adición de preguntas clínicas evaluadas. Además de considerar los artículos utilizados como referencia en la edición anterior, se realizó la búsqueda de información más reciente en las bases de datos de PubMed e Ichushi-Web y se seleccionó la literatura en inglés y japones publicada desde junio de 2012 hasta febrero de 2017. La calidad de evidencia se evaluó

utilizando el sistema GRADE[3] (Evaluación de Clasificación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones). La solidez de las recomendaciones se evaluó en una reunión de consenso mediante votación, según el método GRADE Grid, considerando la calidad de la evidencia, las opiniones y preferencias de los pacientes, beneficios y daños y rentabilidad. Por otro lado, no hay referencia a una evaluación externa de las conclusiones aportadas en esta GPC. La publicación señala que la elaboración de este documento fue financiada por la JSCCR y no se recibió apoyo financiero de ninguna otra organización o corporación. Asimismo, según lo descrito, ninguno de los participantes declaró conflictos de interés con la compañía fabricante de panitumumab (Amgen).

Con respecto a la pregunta PICO de interés, si bien la pregunta clínica N°20, planteada en la guía, refiere que: "*¿Se recomienda la terapia concomitante con fármacos dirigidos a dianas moleculares como terapia de primera línea*?", esta recomendación emitida aborda nuestra pregunta PICO, pero la recomendación no describe directamente a FOLFIRI más panitumumab. Sino que señala lo siguiente: "*Se recomienda la quimioterapia en combinación con Bevacizumab o con un fármaco de anticuerpos anti-EGFR (Recomendación1 / Nivel de evidencia A)"*. En relación a esta recomendación, el comité agregó que la eficacia y seguridad de la terapia combinada (quimioterapia) con panitumumab (así como bevacizumab y cetuximab) en el contexto de primera línea estaba demostrada. No obstante, no se presentó la evidencia de respaldo para este comentario, ni para la recomendación antes descrita de manera clara.

Con referencia a la información complementaria para esta pregunta clínica N°20, en la sección descriptiva, el comité presentó el listado de tratamientos considerados como terapia sistémica de primera línea, así también un algoritmo de tratamientos para el CCR irresecable. Entre las terapias listadas se describe a FOLFIRI más panitumumab. En este punto, se hace referencia al estudio clínico fase II, de un solo brazo, etiqueta abierta que evalúa FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm con KRAS no mutado como primera línea de tratamiento (Köhne et al., 2012), que ha sido considerado como parte del cuerpo de la evidencia para el presente dictamen preliminar. Por su parte, el algoritmo de tratamientos describe al régimen FOLFIRI más panitumumab como opción de tratamiento

[3] Nivel de evidencia
A: (alto) Tenemos mucha confianza en la estimación del efecto
B: (moderado) Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente
C: (baja) Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto
D: (muy bajo) Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto
Grado de recomendación
1: (Recomendación fuerte) Fuerte "A favor" de una intervención / Fuerte "en contra" de una intervención
2: (Recomendación débil) Débil "Para" una intervención / Débil "en contra" de una intervención

en el contexto de primera línea, sólo para pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado y buen estado de desempeño.

La GPC refiere que el objetivo del tratamiento en el estadio metastásico es prolongar la sobrevida de los pacientes y que, en este contexto, si los pacientes no son candidatos a recibir FOLFIRI más panitumumab, el paciente puede recibir quimioterapia sola.

De acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II, que evalúa el rigor metodológico, esta GPC presenta ciertas limitantes tales como: no describe si la búsqueda de la información fue de manera sistemática. Al respecto, solo refiere que se siguieron las pautas establecidas de la versión de 2009. Dicha versión no se encuentra publicada, la más cercada a ella es la del 2010 (Watanabe et al., 2012) y no refiere una búsqueda sistemática. Otra limitante es que no se describen de manera clara los criterios de selección para la evidencia de respaldo. Tampoco se los porcentajes de acuerdo/desacuerdo de cada recomendación. No se describe si se realizó una revisión externa por pares antes de la publicación de la guía.

De este modo, la GPC de la JSCCR realiza una recomendación de manera general sobre el uso de quimioterapia con FOLFIRI más un anticuerpo anti-EGFR (panitumumab, cetuximab o bevacizumab) como opción de tratamiento en el contexto de primera línea para pacientes con CCRm irresecable, con gen KRAS no mutado y buen estado de desempeño. A pesar de que la recomendación final se plantea con un nivel de evidencia alto y fuerte grado de recomendación, la evidencia que sustenta específicamente el uso de FOLFIRI más panitumumab es de baja calidad dado que procede de un estudio clínico fase II sin grupo de comparación y de etiqueta abierta. En ese sentido una limitación importante para esta recomendación es que no se detalle el nivel de evidencia y fuerza de recomendación para cada una las drogas por separado (panitumumab, cetuximab y bevacizumab) además de que no se disponga de la fuerza del consenso para elaborar esta recomendación.

European Society for Medical Oncology **(ESMO), 2016. "*ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*". (Van Cutsem et al., 2016)**

Esta GPC desarrollada por la ESMO para el diagnóstico y tratamiento del cancer colorectal metastásico constituye una actualización de la edición del 2012. Se establecieron grupos de trabajo por cada tema (diagnóstico, tratamiento local, tratamiento en enfermedad metastásica). Cada equipo revisó la información relevante, planteo sus recomendaciones preliminares y estas se sometieron a consenso por todos los miembros del comité en

general. Así, las recomendaciones fueron establecidas en base a la opinión de expertos. Por otro lado, no se describe la metodología empleada para la determinación del consenso, tampoco si la guía fue sometida a revisión externa previa a su publicación. Para la evaluación del nivel de la evidencia y grados de recomendación se utilizó el sistema adaptado de la *Infectius Diseases Society of America-United State Public Health Service Grading System*, que cataloga la evidencia en 5 niveles (I, II, III, IV y V) siendo "I" el de mayor nivel de la evidencia, y los grados recomendación con 5 niveles también, siendo A: fuertemente recomendado y E: no recomendado. La publicación indica que los fondos para la elaboración de esta guía fueron proporcionados en su totalidad por la *European Society for Medical Oncology*. De los 46 expertos evaluadores, 30 declararon conflictos de interés con la compañía fabricante de panitumumab (Amgen), que incluían honorarios profesionales, consultorías, asesorías, recepción de fondos para investigación, representación a través de presentaciones orales y lecturas en simposios.

En referencia a la pregunta PICO, dentro de los esquemas terapéuticos considerados para la primera línea de tratamiento (recomendación #18) la guía recomienda de manera general el uso de un anticuerpo anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) en combinación con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI), solo para pacientes con gen KRAS no mutado y con buen estado de desempeño. Con una valoración de [I, A] que representa evidencia de alta calidad con fuerte grado de recomendación. A pesar de ello, la evidencia que respalda el uso de panitumumab en combinación con quimioterapia, procede de dos estudios que evaluaron los regímenes FOLFOX más panitumumab y no FOLFIRI más panitumumab que es nuestro tratamiento de interés. FOLFOX y FOLFIRI son dos tipos de tratamientos quimioterápicos distintos, y su principal diferencia, es que FOLFIRI contiene irinotecan y no oxaliplatino como FOLFOX, cuyos mecanismos acción (entre oxaliplatino e irinotecan) son distintos. No se describe ningún estudio que evalúe FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm como primera línea de tratamiento. De este modo, la recomendación del uso del esquema terapéutico FOLFIRI más panitumumab proviene de la extrapolación de los resultados de los estudios que evaluaron FOLFOX más panitumumab, junto con la opinión de expertos. Por lo tanto, la evidencia que respalda el uso de FOLFIRI más panitumumab en el contexto de primera línea es de baja calidad y no se condice con valoración de la evidencia establecida por el comité para dicha recomendación.

De acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II, que evalúa el rigor metodológico, esta GPC presenta ciertas limitantes tales como: no utiliza métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, no presenta de manera clara los criterios para la selección, fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones emitidas. Tampoco describe la metodología para la determinación del

consenso ni describe los porcentajes de acuerdo/desacuerdo de cada recomendación. No se describe si se realizó una revisión externa por pares antes de la publicación de la guía.

De esta manera, esta GPC realiza una recomendación general sobre el uso FOLFOX o FILFIRI más un anticuerpo anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) como tratamiento de primera línea solo para pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado con buen estado de desempeño. No obstante, la evidencia que respalda específicamente FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea procede de la extrapolación de los resultados de los estudios que evaluaron otro esquema de tratamiento (FOLFOX más panitumumab), por lo que la evidencia es considerada de baja calidad.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network **(SIGN), 2016. "*Diagnosis and management of colorectal cancer [SIGN 126]*". (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2016)**

Esta GPC fue desarrollada por la SIGN para el diagnóstico y manejo de pacientes con cáncer colorectal, la cual representa la versión actualizada del documento publicado en el 2011. La GPC indica que las recomendaciones de SIGN son desarrolladas por grupos multidisciplinarios de clínicos que utilizan una metodología estándar basada en una revisión sistemática de la evidencia La búsqueda sistemática de la información se realizó a través de las bases de datos tales como *The Cochrane Library*, MEDLINE y EMBASE. El sistema de gradación de la evidencia comprende 8 niveles (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3 y 4), siendo 1++ el mayor nivel de evidencia. La valoración de las recomendaciones comprende de 4 niveles (A,B,C y D) y se relaciona con la solidez de la evidencia en la que se basa la recomendación. El borrador estuvo disponible en el sitio web de SIGN durante un mes para permitir que todas las partes interesadas realicen comentarios antes de su publicación oficial. Además, también fue revisada en forma de borrador por expertos independientes. La metodología empleada para el desarrollo de la guía se basó en las pautas desarrolladas por SIGN, descritas en su manual "*SIGN 50: A guideline developer's handbook, 2015 edition*" el cual está acreditado por NICE (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019). Los fondos para la evaluación de esta GPC estuvieron a cargo de *Healthcare Improvement Scotland*. Ninguno de los miembros del comité elaborador de la guía declaró tener conflictos de interés con la empresa productora de panitumumab (Amgen) hasta diciembre del 2013, que es la fecha de la última publicación de declaraciones de interés (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013).

Con respecto a la información relevante para la pregunta PICO de interés, SIGN en su apartado 10.2.3 hace recomendaciones acerca del tratamiento quimioterápico de primera línea para pacientes con CCRm, indica que todos los pacientes con CCRm deberían ser

considerados para el uso de quimioterapia combinada y que el tratamiento combinado con esquemas como FOLFIRI, FOLFOX o CAPEOX son las mejores opciones en pacientes con buen estado funcional (Grado de recomendación: A). Esta recomendación se basó en tres revisiones sistemáticas con metaanálisis que evaluaron regímenes de quimioterapia versus la mejor terapia de soporte (Jonker et al., 2000; Simmonds, 2000) o versus otros regímenes de terapia sistémica (Golfinopoulos et al., 2007) en pacientes con CCRm, no incluidas en el presente dictamen por no responder a la pregunta PICO en cuestión. Clasifican esta recomendación con un grado A que representa una calidad de evidencia proveniente de meta-análisis de alta calidad, RS de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo y que demuestra la consistencia general de los resultados.

En su apartado 10.2.5, la GPC hace referencia al uso de medicamentos de origen biológico en el tratamiento del CCRm. Con respecto a panitumumab, la guía no recomienda el uso de panitumumab solo o en combinación con quimioterapia, dentro de las opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm. Asimismo, el comité hizo referencia a la decisión de la SMC sobre no recomendar panitumumab (monoterapia) en pacientes con CCRm refractarios a quimioterapia. Actualmente, esta negativa de recomendación se ha extendido a panitumumab más FOLFIRI como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm (SMC Scottish Medicines Consortium, 2015).

En cuanto a la rigurosidad metodológica, esta guía según los criterios establecidos en el domino 3 del instrumento AGREE II que evalúa la calidad metodológica de las GPC, describe la utilización de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y los criterios para la sección de la misma según su manual SIGN 50, indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, describe la realización de una revisión externa por pares antes de su publicación y describe un cronograma de actualización de la GPC. Sin embargo, no se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos.

De este modo, la guía de SIGN no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm con gen KRAS no mutado y buen estado de desempeño. Es importante destacar que SIGN realiza una recomendación del uso de la quimioterapia con FOLFIRI como opción de tratamiento de primera línea para la misma población, con alta fuerza de recomendación y basado en evidencia de alta calidad metodológica.

ii. Evaluación de tecnología sanitaria

***Scottish Medicine Consortium* (SMC), 2015. "Panitumumab (Vectibix®). SMC No: 1082/15". (SMC Scottish Medicines Consortium, 2015)**

Esta ETS desarrollada por SMC publicada en julio del 2015, no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab como primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm metastásico con gen RAS (KRAS/NRAS) no mutado. El comité a cargo refirió que el fabricante de panitumumab (titular de la autorización de comercialización) no presento evidencia para la evaluación ante el SMC con respecto a este producto. Como resultado, SMC no puede recomendar su uso dentro del sistema de salud de Escocia.

De este modo, la ante la falta de evidencia para respaldar la eficacia y seguridad de la terapia con FOLFIRI más panitumumab que los propios interesados no pudieron sustentar, SMC no recomienda el uso de este esquema terapéuticos (FOLFIRI más panitumumab) con tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm, lo cual se condice con la escasa evidencia reportada también por las GPC antes descritas.

***National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), 2017. "*Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer* [TA439]".(NICE, 2017a)**

En esta ETS, NICE hace una evaluación del uso de panitumumab más quimioterapia como tratamiento para pacientes con CCRm, con gen RAS (KRAS/NRAS) no mutado y no tratados previamente, es decir en el contexto de primera línea. El comité de evaluación consideró la evidencia de varias fuentes, incluidas las de la compañía fabricante, la de un grupo independiente que revisó la evidencia clínica y la procedente de un modelo de rentabilidad. En esta evaluación, NICE optó por recomendar el uso de FOLFIRI o FOLFOX más panitumumab como tratamiento para el CCRm con gen RAS (KRAS/NRS) no mutado, sin tratamiento previo.

Con respecto a la eficacia, el comité describió los estudios que utilizó para la evaluación de FOLFIRI más panitumumab e hizo referencia a un solo estudio, el cual evaluó FOLFOX más panitumumab (Douillard et al., 2010) y no FOLFIRI más panitumumab (nuestra intervención de interés). Al respecto, el comité encargado de la revisión de la evidencia señaló que no encontró ningún estudio que evaluara FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo como tratamiento de primera línea para los pacientes con CCRm. Sin embargo, la empresa farmacéutica declaró haber presentado evidencia en su

reporte ante NICE en torno a este contexto de intervención. En respuesta a ello, el comité señaló que estos estudios no se llevaron a cabo en personas con CCRm no tratado previamente, sino en el contexto de segunda línea o fueron estudios de un solo brazo, por lo que no fue posible utilizarlos en su evaluación ya que no cumplieron con los criterios de elegibilidad (ser ensayos clínicos aleatorizados) para el metaanálisis en red basado en ECA que realizaron. A pesar de ello, el comité de NICE consideró la aprobación de uso de FOLFIRI más panitumumab en base a dos aspectos: 1) a la autorización de uso de panitumumab que señala que se puede usar con FOLFOX o FOLFIRI; y 2) la opinión de expertos clínicos que declararon que FOLFOX y FOLFIRI tienen eficacia similar. De este modo el comité realizó conclusiones anticipadas sobre el beneficio con FOLFIRI más panitumumab relacionados a SLP y SG, extrapolando los resultados de los estudios con FOLFOX más panitumumab al contexto FOLFIRI más panitumumab.

En referencia a la costo-efectividad, tal como lo señalaron los autores, no se pudo estimar la costo-efectividad para FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo, dado que no se contó con evidencia clínica relevante al respecto. No obstante, en base a sus anteriores asunciones, el comité concluyó que es probable que la costo-efectividad de FOLFIRI más panitumumab fuera similar a FOLFOX más panitumumab. Así, el comité planteó conclusiones bastante tempranas con alto grado de incertidumbre. Sumado a este aspecto, la aprobación de uso de panitumumab en combinación con FOLFIRI o FOLFOX está condicionada a un descuento económico al precio de panitumumab acordado con la empresa para el esquema de acceso al paciente. Esto nos muestra que aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Escocia el beneficio que se puede atribuir a panitumumab no justifica el precio propuesto por el fabricante.

Por otro lado, en relación a la seguridad, la ETS publicada no se describe la conclusiones de la evaluación de la seguridad para panitumumab en combinación con quimioterapia. Solo se indicó que los principales eventos adversos con panitumumab están relacionados con reacciones en la piel. El comité refiere consultar la información descrita en la etiqueta de panitumumab. Adicionalmente, se consultó en el documento anexo de reporte de evaluación (NICE, 2015), el cual describió 43 % de EA serios para los grupos FOLFOX más panitumumab y 37 % para el grupo FOFLOX solo, basándose en los datos del estudio primario (Douillard et al., 2010).

De este modo, si bien NICE opta por aprobar el uso de FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm, con gen RAS (KRAS/NRAS) no mutado y no tratados previamente. El comité no encontró evidencia relevante sobre la eficacia clínica, ni pudo estimar la costo-efectividad por la misma razón. Su recomendación se basó en la opinión de expertos clínicos que señalaron que FOLFIRI sería similar a FOLFOX en términos de eficacia, por lo que extrapoló los resultados obtenidos de estudios que evaluaron FOLFOX más

panitumumab al contexto de FOLFIRI más panitumumab. Planteando así, conclusiones bastante anticipadas con alto grado de incertidumbre. Sumado a ello, su recomendación no valoró únicamente la efectividad clínica del esquema propuesto, sino que estuvo condicionada a un descuento sobre el precio de panitumumab. En este sentido, sus recomendaciones carecen de sustento solido basado en evidencia clínica relevante, lo que genera incertidumbre respecto al verdadero valor riesgo/beneficio sobre el uso de FOLFFIRI más panitumumab.

iii. Ensayos clínicos

Köhne et al., 2012. "First-line panitumumab plus irinotecan / 5-Fuorouracil / leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer". (Köhne et al., 2012)

ClinicalTrial.gov: NCT00508404

Este es un ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, de un solo brazo de intervención, financiado por la empresa farmacéutica fabricante de panitumumab (Amgen), cuyo objetivo fue evaluar los efectos clínicos y la seguridad de FOLFIRI más panitumumab como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm. Cabe aclarar que, como bien lo señalan los autores, al inicio del estudio no se conocía el valor del estado de mutación del gen KRAS por lo que no fue planteado como un requisito de inclusión/exclusión, no obstante, luego de la publicación de estudios que aseguraban el valor pronóstico de esta mutación para la terapia conteniendo panitumumab, los autores señalan que realizaron una enmienda al protocolo para evaluar los resultados según el estado de mutación del gen KRAS del tumor. De este modo, el estudio incluyo no solo a pacientes con el gen KRAS wild type (nuestra población de interés), sino también a pacientes con el gen KRAS mutado.

Se incluyeron pacientes adultos con CCRm y con ECOG 0-2. Se excluyeron pacientes que recibieron previamente terapia sistémica, incluida la terapia con anti-EGFR. Excepto aquellos que recibieron quimioterapia adyuvante basada en fluoro pirimidinas administradas aproximadamente 6 meses antes de la inscripción. Se administró panitumumab (6 mg / kg) como una infusión intravenosa de 60 ± 15 minutos, justo antes de la quimioterapia con FOLFIRI (irinotecan 180 mg / m2, leucovorina 400 mg / m2, seguido de un bolo de 5-FU 400 mg / m2 y un 5 -FU 2400-3000 mg / m2), una vez cada 14 días hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento.

Los desenlaces de interés para la PICO fueron SLP y eventos adversos. Otros desenlaces evaluados fueron tasa de respuesta objetiva, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta y tiempo hasta el fracaso del tratamiento. Estos últimos, no fueron

evaluados para el presente dictamen preliminar por no corresponder con la pregunta PICO de interés y no representar desenlaces clínicamente relevantes para el paciente.

La supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde la fecha de inscripción hasta la fecha de la primera progresión observada o muerte, lo que ocurra primero. Los eventos adversos se clasificaron utilizando los criterios de la *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0*, excepto para determinadas toxicidades cutáneas (cambios en las uñas, eritema, prurito, erupción acneiforme, erupción / descamación y ulceración) que se clasificaron utilizando una versión modificada de los criterios anteriores. Según los autores, se predefinieron e incluyeron algunos EA por estar relacionados con tratamiento de panitumumab o FOLFIRI.

Los resultados evaluados fueron aquellos recolectados desde el inicio del estudio (7 mayo 2007) hasta la fecha del corte de datos (18 junio del 2009). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 34 semanas.

Resultados

De los 154 pacientes incluidos , 86 presentaron el gen KRAS no mutado (nuestra población de interés). Para este subgrupo, la mediana de la edad fue 63.5 años (21- 84 años), en su mayoría hombres (78 %), caucásicos (97 %) y con estado ECOG 0-1 (95 %). La mediana del número de clic los de tratamiento fue de 12.2 (1-35).

Sobrevida libre de progresión (SLP)

Para el subgrupo de interés, la mediana de la SLP fue de 8.9 meses (IC 95% 7.6-14.3). Hasta el punto de corte de datos, de los 86 pacientes con gen KRAS no mutado, el 51 % (n=44) progresaron o murieron.

Seguridad

Para toda la población, los EA más frecuentes (en todos los grados) fueron de tipo cutáneo, relacionadas a la piel (97 %), los ojos y el cabello (38 % cada uno) y las uñas (32 %). Otros EA frecuentes fueron diarrea (79 %), estomatitis/mucositis oral (51 %), toxicidad vascular (32 %) e hipomagnesemia (21 %).

Para la subpoblación de interés, el 73 % notificó EA de grado 3/4. Estos fueron: toxicidad tegumentaria (34 %), toxicidad de piel (29 %), diarrea (23 %), toxicidad vascular (17 %), toxicidad de uñas (10 %), estomatitis/mucositis oral (7 %), hipomagnesemia y toxicidad cardiaca (5 % cada uno), toxicidad ocular (2 %), toxicidad pulmonar y de cabello (1 % cada uno).

En relación a los EA serios[4], se notificaron 55 % de EA serios para toda la población en general (con genes KRAS mutados y wild type). Para el grupo con gen KRAS no mutado se reportaron EA serios relacionados a: diarrea (15 %), vómito (3 %), neutropenia (2 %), deshidratación, fatiga y embolismo pulmonar (2 % cada uno). Asimismo, se notificó que el 8 % de este subgrupo presento EA fatales. Los EA fatales en el grupo de KRAS WT fueron muerte (causa desconocida), hematemesis, insuficiencia hepática, obstrucción intestinal, insuficiencia multiorgánica, hemorragia rectal y choque séptico.

Descontinuación del tratamiento: los autores reportaron que de los 86 pacientes el 94 % descontinuo el tratamiento con panitumumab y el 95 % con FOLFIRI. Debido a progresión radiológica de la enfermedad (21 % con panitumumab y 26 % con FOLFIRI). EL 29 % de los pacientes KRAS no mutado, descontinuo el tratamiento debido a EA relacionados a panitumumab (rash, acné, paroniquia, foliculitis, describieron los autores) y 21 % a EA relacionados a FOLFIRI (diarrea, paroniquia, acné, infecciones relacionadas a catéter, fatiga, embolismo pulmonar y estomatitis, según refirieron los autores). La mediana del tiempo hasta la retirada de todo el tratamiento fue 6.9 meses (IC del 95%: 6.2 a 7.6) para esta sub población.

Análisis critico

Este ensayo clínico de fase II, de un solo brazo de intervención, evaluó los efectos del tratamiento con FOLFIRI más panitumumab en pacientes CCRm en el contexto de primera línea. Los desenlaces evaluados fueron SLP y seguridad. No se evaluó la SG ni la calidad de vida. Los resultados de interés para la PICO derivaron de un subgrupo de la población de estudio (pacientes con gen KRAS no mutado) y dado que no se evaluó un grupo de comparación, estos datos son fundamentalmente descriptivos.

En relaciona a la seguridad, se observó un alto porcentaje de EA serios para toda la población (55 %) y aunque no presentaron el porcentaje global de EA serios solo para el subgrupo de interés; se describieron porcentajes considerables de EA serios más frecuentes para los pacientes con el gen KRAS no mutado, relacionados a diarrea, vómito, neutropenia, deshidratación, fatiga y embolismo pulmonar e incluso la muerte. Al respecto, los autores señalaron la ocurrencia de muertes en el subgrupo de interés (descritos dentro de la ocurrencia de eventos fatales), pero no describieron el numero ni los porcentajes de muertes ocurridas a lo largo del documento publicado. Tampoco se describió el número de muertes en los registros publicados en la página web de ClincalTrial.gov.

[4] Evento Adverso Serio: Un evento adverso que ocasiona la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización o prolonga una estadía hospitalaria actual, resulta en una incapacidad continua o significativa o interfiere sustancialmente con las funciones de la vida normal, o causa una anomalía congénita o un defecto congénito.

Por otro lado, los autores reportaron un alto porcentaje de descontinuación del tratamiento, en especial aquellos relacionados a EA. No queda claro cuáles fueron los criterios utilizados por los investigadores para determinar qué EA están relacionados solo a panitumumab o FOLFIRI al recibir la terapia en combinación. Dado que reportan por separado, porcentajes de descontinuación debido a EA relacionados solo a panitumumab o solo a FOLFIRI. Cabe mencionar, que al administrar el tratamiento de manera combinada (FOLFIRI más panitumumab) y no tener grupo de comparación (pacientes que reciben solo FOLFIRI) es poco razonable atribuir la presencia de EA solo a uno de los componentes del esquema combinado, más aun cuando los EA señalados son comunes para ambos (acné, paroniquia, rash, por mencionar algunos de los reportados por los autores). Además, dado que es probable que el tratamiento combinado en sí mismo podría generar incluso nuevos EA no reportados para las terapia individuales, con FOLFIRI o panitumumab, o potenciar los EA de algunos de los componentes; lo que no es posible determinar sin un grupo comparador. No es apropiado atribuir la causalidad de los EA solo a uno de los componentes de la terapia combinada, sino que se le deben atribuir al esquema de tratamiento en su conjunto. De este modo, esta forma de presentar los datos, genera confusión al lector dejando entrever supuestas diferencias entre las terapias con FOLFIRI y panitumumab que en realidad no son posibles determinar sin un grupo de comparación.

Cabe mencionar, que posterior a la fecha de finalización del estudio fase II (12 junio 2012), según registros de la página web de ClinicalTrial.gov., hasta la fecha no está registrado la continuación del estudio a un ensayo clínico fase III. Es probable que, debido a los resultados obtenidos, sobre todo los relacionados a la seguridad, no se cuente con el sustento suficiente que justifique continuar con dicha investigación.

En relación a la validez interna del estudio, dada la naturaleza del estudio, de etiqueta abierta y sin grupo de comparación, se debe tener en cuenta que el riesgo de sesgo de selección, realización y detección son altos. En referencia al sesgo de notificación, no se encontró la publicación del protocolo a fin de evaluar la consistencia entre los desenlaces establecidos y la publicación de los resultados. Basándonos en lo descrito en la metodología de la publicación, si bien se reportaron los desenlaces establecidos, no se definió el desenlace SLP, tampoco se señaló el punto de corte establecido para el análisis de los datos (la definición de SLP planteada por los autores así como el punto de corte para el análisis de los datos se obtuvieron de los registros de la página web ClinicalTrial.gov), tampoco se notificaron cuantitativamente las muertes ocurridas, el porcentaje de descontinuación del tratamiento (FOLFIRI más panitumumab en conjunto) debido a EA y el porcentaje de EA serios para el subgrupo de pacientes con gen KRAS no mutado. Esto es sustancial, más aun cuando los investigadores realizaron enmiendas al protocolo con el fin de evaluar más específicamente a ésta subpoblación (con el gen KRAS wild type).

En referencia a otros sesgos, es importante mencionar el potencial conflicto de interés, debido a que el patrocinador del estudio, Amgen, la empresa fabricante de panitumumab, financió el desarrollo de este ensayo clínico y los investigadores presentaron vínculos laborales con esta empresa bajo los cargos de consultores o investigadores clínicos, existe la posibilidad de aumentar el riego de sesgo a favor del fármaco (Lundh et al., 2018). Todo ello debe tenerse presente al momento de interpretar los resultados dado que puede influir en la calidad de los datos siendo un punto de inflexión a tener en cuenta.

En resumen, la evidencia procedente del este ensayo clínico fase II de etiqueta abierta sin grupo de comparación, nos presenta datos fundamentalmente descriptivos en torno a la eficacia y seguridad. En referencia a la seguridad, reporta un importante porcentaje de eventos adversos serios para toda la población que recibió FOLFIRI más panitumumab. Además, se registra la ocurrencia de muertes en el subgrupo de interés (pacientes con gen KRAS no mutado). En relación a la validez interna del estudio, presenta importantes limitaciones que afectan la calidad de los resultados debido a la alta probabilidad de sesgos.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de FOLFIRI más panitumumab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) comparado con FOLFIRI solo, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal, con gen KRAS no mutado (wild type), que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. Los desenlaces de interés fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos.

Luego de la búsqueda sistemática de la literatura hasta agosto del 2020, se incluyeron cinco GPC: la guía de la NCCN del 2020, la guía de la NICE del 2020, la guía de JSCCR del 2020, la guía de ESMO del 2016 y la guía de SIGN del 2016; dos ETS desarrolladas por SMC "*Panitumumab (Vectibix®). SMC No: 1082/15*" del 2015 y NICE *"Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer [TA439]"* del 2017; y un ensayo clínico fase II publicado por Köhne et al., 2012.

Respecto a la población y los estudios incluidos, la población de interés para el presente dictamen preliminar, constituye una población especifica de pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado y con ECOG 0-1. Los cuales recibieron terapia adyuvante basada en oxaliplatino sin irinotecan meses antes de progresar a metástasis. Los especialistas de la institución sugieren que para esta población especifica de pacientes, el tratamiento del CCRm con FOLFIRI más panitumumab en el contexto de primera línea sería beneficioso comparado con la terapia con FOLFIRI solo. Debido a la escasa evidencia respecto al uso de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea para esta población especifica de pacientes, se optó por ampliar la población de estudio e incluir evidencia procedente de pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado y con ECOG 0-1 en general, como evidencia indirecta.

Con respecto a las GPC, las guías estuvieron dirigidas a dar recomendaciones para el tratamiento del CCRm, incluyendo los esquemas de quimioterapia y uso de medicamentos de origen biológico que bloquean el EGFR. Solo una (NCCN) de las cinco guías incluidas, recomendó específicamente la terapia combinada con FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado y con ECOG 0-1. Esta recomendación se sustentó en la extrapolación de los resultados de un ensayo clínico, que evaluó el esquema propuesto en el contexto de segunda línea y no de primera línea (nuestra condición de interés), por lo cual fue considerada evidencia de baja calidad. Por su parte las guías de JSCCR y ESMO realizaron recomendaciones generales sobre el uso de FOLFIRI más un anticuerpos anti-EGFR, que incluía a panitumumab. La evidencia de respaldo específica

para el uso de FOLFIRI más panitumumab correspondieron a un ensayo clínico de fase II de etiqueta abierta de un solo brazo publicado por Köhne et al. 2012 (JSCCR) y la extrapolación de los hallazgos de un ensayo clínico que evaluó FOLFOX más panitumumab y no FOLFIRI más panitumumab (ESMO). De este modo, ambas recomendaciones se sustentan en evidencia también de baja calidad. Por otra parte, la guía de NICE no fue clara al presentar una recomendación de terapia sistémica para el tratamiento del CCRm. Esta guía refiere consultar un algoritmo de tratamientos disponible online que describe la opción de uso de FOLFORI más panitumumab, el cual no presenta la valoración del nivel de evidencia ni el grado de recomendación. Este algoritmo describe que dicha información está basada en la ETS de NICE. Dicha ETS en mención, será comentada más adelante. Por otro lado, la guía de SIGN no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab dentro de sus opciones de tratamiento de primera línea para el tratamiento del CCRm. Cabe resaltar que las guías de la JSCCR y SIGN recomiendan también el uso de la quimioterapia con FOLFIRI como opción de tratamiento de primera línea para la misma población.

En relación a las ETS, ambas ETS (SMC y NICE) centraron su evaluación en una población de pacientes más amplia a la de nuestra pregunta PICO, por lo que constituye evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar. Si bien el comité de NICE opta por recomendar el uso de FOLFIRI más panitumumab, señalan que ni la empresa fabricante ni el comité encargado de la revisión de la evidencia presentaron/encontraron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm. En este sentido, el comité baso su decisión en dos aspectos: i) la opinión de expertos clínicos que declararon que FOLFIRI sería similar a FOLFOX en términos de eficacia y ii) debido a ello extrapolaron los resultados obtenidos de un ensayo clínicos que evaluó FOLFOX más panitumumab hacia el contexto FOLFIRI más panitumumab. Así, el comité concluyo prematuramente que es probable que la SLP y SG de FOLFIRI más panitumumab sea similar a la encontrada en el esquema FOLFOX más panitumumab. Y aunque no pudo estimar la costo-efectividad, por la misma razón, basándose en estas previas asunciones concluyó que es probable que la costo-efectividad sea similar a la de FOLFOX más panitumumab. Es muy probable que debido a la escasa evidencia descrita el comité haya visto necesario un descuento sobre el precio de panitumumab acordado confidencialmente con la empresa farmacéutica. Con todo ello, el comité de NICE optó por recomendar FOLFIRI más panitumumab como opción de tratamiento de primera línea. Por otro lado, el comité de la SMC no recomienda el uso de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado. Esto fundamentalmente debido a que la empresa farmacéutica no presentó la evidencia de respaldo correspondiente.

En referencia al ensayo clínico, el único estudio identificado correspondiente con la pregunta PICO, correspondió a un ensayo clínico de fase II, de etiqueta abierta, sin grupo de comparación, financiado por la empresa farmacéutica productora de panitumumab. Su objetivo fue evaluar los efectos del tratamiento con FOLFIRI más panitumumab en pacientes con CCRm en el contexto de primera línea. Durante el desarrollo del estudio, otras investigaciones determinaron que el estado de mutación del gen KRAS era determinante en el pronóstico del tratamiento de los pacientes con CCRm. Por lo que este no fue un criterio de inclusión determinado a priori, y se incluyeron tanto pacientes con el gen KRAS wild type y mutante. Así, el estudio realizo una enmienda al protocolo con el fin de evaluar los desenlaces en función del estado de mutación de los pacientes incluidos. Cabe destacar que solo se evaluaron la SLP y eventos adversos mas no la sobrevida global y la calidad de vida.

Dada la naturaleza del estudio, los resultados presentados fueron fundamentalmente descriptivos. Teniendo en cuenta este aspecto, la mediana de la SLP de un subgrupo de la población de estudio (con gen KRAS no mutado) fue de 8.9 meses (IC 95% 7.6-14.3).

En relación a la seguridad, se reportó un alto porcentaje de EA serios (55%) para todos los pacientes del estudio. Y aunque no se presentó el porcentaje de EA serios solo para el subgrupo de interés con gen KRAS no mutado; se describieron porcentajes considerables de EA serios de manera individual relacionados a diarrea, vomito, neutropenia, deshidratación, fatiga y embolismo pulmonar. En línea con esto, se registró un alto porcentaje de descontinuación del tratamiento (más del 90%), de los cuales más del 20 % (para el grupo con gen KRAS no mutado) correspondió a aquellos relacionados a EA. Así también, los autores señalaron la ocurrencia de muertes (descritos dentro los eventos fatales), pero no describieron el numero ni los porcentajes específicos de muertes ocurridas a lo largo del documento publicado. Tampoco se describió el número de muertes en los registros publicados en la página web de ClincalTrial.gov. Siendo el número de muertes un desenlace importante relacionado a la eficacia y seguridad del tratamiento, llama la atención que no se reporten de manera clara.

Con respecto a la descontinuación del tratamiento relacionado a EA, dado que reportan por separado, porcentajes de descontinuación debido a EA relacionados solo a panitumumab o solo a FOLFIRI, no queda claro cuáles fueron los criterios utilizados por los investigadores para determinar qué eventos adversos están relacionados solo a panitumumab o solo a FOLFIRI al recibir la terapia en combinación. En este sentido, cabe mencionar que al administrar el tratamiento de manera combinada (FOLFIRI más panitumumab) y no tener grupo de comparación (pacientes que reciben solo FOLFIRI) es poco razonable atribuir la presencia de EA solo a uno de los componentes del esquema combinado, más aun cuando los EA señalados son comunes para ambos (acné, paroniquia, rash, por mencionar algunos

de los reportados por los autores). Además, dado que es probable que el tratamiento combinado en sí mismo podría generar incluso nuevos EA no reportados para las terapia individuales, con FOLFIRI o panitumumab, o potenciar los EA de algunos de los componentes; lo que no es posible determinar sin un grupo comparador. No es apropiado atribuir la causalidad de los EA solo a uno de los componentes de la terapia combinada, sino que se le deben atribuir al esquema de tratamiento en su conjunto. De este modo, esta forma de presentar los datos, genera confusión al lector dejando entrever supuestas diferencias entre las terapias con FOLFIRI y panitumumab que en realidad no son posibles determinar sin un grupo de comparación.

En relación a la validez interna del estudio, dada la naturaleza del estudio, de etiqueta abierta y sin grupo de comparación, se debe tener en cuenta que el riesgo de sesgo de selección, realización y detección son altos. En referencia al sesgo de notificación, no se encontró la publicación del protocolo a fin de evaluar la consistencia entre los desenlaces establecidos y la publicación de los resultados. Basándonos en lo descrito en la metodología de la publicación, si bien se reportaron los desenlaces establecidos, no se definió el concepto del desenlace SLP, tampoco se señaló el punto de corte establecido para el análisis de los datos (la definición de SLP planteada por los autores así como el punto de corte para el análisis de los datos se obtuvieron de los registros de la página web ClinicalTrial.gov), tampoco se notificaron cuantitativamente las muertes ocurridas, el porcentaje de descontinuación del tratamiento debido a EA (FOLFIRI más panitumumab en conjunto) y el porcentaje de EA serios para el subgrupo de pacientes con gen KRAS no mutado. Esto es sustancial, más aun cuando los investigadores realizaron enmiendas al protocolo con el fin de evaluar más específicamente a ésta subpoblación (con el gen KRAS wild type).

En referencia a otros sesgos, es importante mencionar el potencial conflicto de interés, debido a que el patrocinador del estudio, Amgen, la empresa fabricante de panitumumab, financió el desarrollo de este ensayo clínico y los investigadores presentaron vínculos laborales con esta empresa bajo los cargos de consultores o investigadores clínicos, existe la posibilidad de aumentar el riego de sesgo a favor del fármaco (Lundh et al., 2018). Todo ello debe tenerse presente al momento de interpretar los resultados dado que puede influir en la calidad de los datos siendo un punto de inflexión a tener en cuenta.

Por otro lado, posterior a la fecha de finalización de este estudio fase II (12 junio 2012), según registros de la página web de ClinicalTrial.gov., hasta la fecha no está registrado la continuación del estudio a un ensayo clínico fase III. Es probable que, debido a los resultados obtenidos, sobre todo los relacionados a la seguridad, no se cuente con el sustento suficiente que justifique continuar con dicha investigación.

Dada la falta de grupo de comparación del ensayo clínico presentado, el equipo técnico del IETSI consideró útil poner en perspectiva datos reportados por otros estudios que evaluaron el uso de FOLFIRI solo, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm con condiciones similares a los evaluados en el estudio publicado por Köhne et al. Así, como se comentó previamente, el uso de FOLFIRI más panitumumab reportó un alto porcentaje de EA serios alcanzando el 55 %, con una mediana de 8.9 meses (IC 95% 7.6-14.3) para la SLP. Al respecto, otros estudios (fase III) que evaluaron el uso de FOLFIRI solo, en pacientes con CCRm, con ECOG 0-1, reportaron 29.3 % (NCT00457691) y 33.9 % (NCT00154102) de EA serios. Con una mediana de SLP de 8.4 meses (IC 95% 7.6-9.2) y 8.7 meses (IC 95% 7.4-9.9), respectivamente. De este modo, los resultados mostrados no parecen ser diferentes en términos de SLP entre el uso de FOLFIRI solo o FOLFIRI más panitumumab. No obstante, el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con el uso de FOLFIRI solo, parece mostrar un incremento notable en la incidencia de EA serios, con diferencias de más del 20 % de EA serios reportados entre los estudios. Cabe destacar, que si bien estas discrepancias deben ser corroboradas con ECA fase III que evalúen directamente ambos esquemas de tratamientos. El añadir panitumumab a la terapia con FOLFIRI parece aumentar considerablemente la incidencia de eventos adversos que ponen en riesgo la vida del paciente, comprometiendo su seguridad, a diferencia del uso de la terapia solo con FOLFIRI.

Desde otro contexto, los pacientes de interés para el presente dictamen preliminar recibieron terapia adyuvante basada en oxaliplatino sin irinotecan meses antes de progresar a la fase metastásica. En este sentido, considerando una aproximación entre estos pacientes y aquellos que recibieron solo un régimen de quimioterapia con oxaliplatino sin irinotecan (como primera línea), los datos de un estudio que evaluó FOLFIRI más panitumumab en el contexto de segunda línea pueden ser útiles. Este estudio, que corresponde a un ECA de fase III (NCT00339183) que evaluó FOLFIRI más panitumumab vs FOLFIRI solo, como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm, con ECOG 0-1 y con gen KRAS no mutado, previamente tratado con quimioterapia sin irinotecan; no mostró diferencias en términos de sobrevida global (p=0.12) entre ambos grupos. Contrariamente presentó un mayor porcentaje de EA serios (40 %) para aquellos que recibieron FOLFIRI más panitumumab comprado con FOLFIRI solo (29 %), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.0003). Asimismo, los cálculos mostraron un incremento del riesgo de desarrollar EA serios de más del 30 % para aquellos que recibieron FOLFIRI más panitumumab vs FOLFIRI solo (RR=1.34 IC95%: 1.14 - 1.57) (ver material suplementario). Estos datos relacionadas a la seguridad, se condicen con aquellos mostrados previamente en el contexto de primera línea. De este modo, los resultados de este estudio fase III muestran, semejante a los descrito previamente, que el añadir panitumumab a la terapia con FOLFIRI no representa un beneficio en términos de sobrevida global, pero si incrementan significativamente el riesgo de EA serios, comprometiendo la

seguridad del paciente con CCRm, en comparación con el uso de la terapia solo con FOLFIRI.

De esta manera, con base en la mejor evidencia disponible hasta la fecha, no se cuenta con el sustento técnico necesario que demuestre mayor eficacia y seguridad sobre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo, en pacientes con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type), que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1. De las cinco GPC evaluadas, solo una recomendó específicamente el esquema de interés, otras dos plantearon recomendaciones generales que incluían al esquemas de interés y las últimas dos, no recomendaron el uso FOLFIRI más panitumumab. La evidencia de soporte utilizadas por las guías que presentaron recomendaciones a favor, fueron distintas y de baja calidad (ensayo clínico fase II o de extrapolaciones de resultados). En línea con ello, el comité de la SMC optó por no recomendar el uso de FOLFIRI más panitumumab, básicamente por falta de evidencia de respaldo. Por otra parte, el comité de NICE, a pesar de reconocer la falta de evidencia, optó por recomendar el esquema de interés, apoyándose en la extrapolación de los resultados de estudios basados en esquemas con FOLFOX y no FOLFIRI. Por otro lado, el ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, sin grupo comparador, mostró una similar SLP y un mayor porcentaje de EA serios (>50 % de la población), a la reportada por otros estudios que evaluaron solo FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm. Y aunque es necesario corroborar estos hallazgos con ECA fase III que evalúen adecuadamente ambos tratamientos, estos hallazgos parecen mostrar similar eficacia y peor perfil de seguridad para FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFRIRI solo. Tomando en cuenta estos aspectos y que particularmente, que, hasta la fecha, la FDA no ha aprobado el uso de panitumumab en combinación con FOLFIRI como primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado. Se concluye que, aunque existe incertidumbre respecto al verdadero balance riego/beneficio del uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFIRI solo en la población de interés para el presente dictamen, las evidencia indirecta mostró mayor riesgo que beneficio sobre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con el uso de FOLFIRI solo, en la población de interés.

VI. CONCLUSIONES

– El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de panitumumab más FOLFIRI comparado FOLFIRI solo para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

– Tras la búsqueda sistemática de la literatura se identificaron cinco GPC (NCCN, NICE, JSCCR, ESMO y SIGN), dos ETS (SMC y NICE) y un ensayo clínico fase II de etiqueta abierta sin grupo de comparación publicado por Köhne et al. 2012.

– De las cinco GPC evaluadas, solo una recomendó específicamente el esquema de interés, otras dos plantearon recomendaciones generales que incluían al esquemas de interés y las últimas dos, no recomendaron el uso FOLFIRI más panitumumab. La evidencia de soporte utilizadas por las guías que presentaron recomendaciones a favor, fueron distintas y de baja calidad (ensayo clínico fase II o de extrapolaciones de resultados). En línea con ello, el comité de la SMC optó por no recomendar el uso de FOLFIRI más panitumumab, básicamente por falta de evidencia de respaldo. Por otra parte, el comité de NICE, a pesar de reconocer la falta de evidencia, optó por recomendar el esquema de interés, apoyándose en la extrapolación de los resultados de estudios basados en esquemas con FOLFOX y no FOLFIRI.

– Por otro lado, el ensayo clínico fase II, de etiqueta abierta, sin grupo comparador, mostró una similar SLP y un mayor porcentaje de EA serios (>50% de la población), a la reportada por otros estudios que evaluaron solo FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm. Y aunque es necesario corroborar estos hallazgos con ECAs fase III que evalúen adecuadamente ambos tratamientos, estos hallazgos parecen mostrar similar eficacia y peor perfil de seguridad para FOLFIRI más panitumumab comparado con FOLFRIRI solo.

– Tomando en cuenta estos aspectos y que particularmente, que, hasta la fecha, la FDA no ha aprobado el uso de panitumumab en combinación con FOLFIRI como primera línea de tratamiento para pacientes con CCRm, con gen KRAS no mutado. Se concluye que, aunque existe incertidumbre respecto al verdadero balance riego/beneficio del uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con

FOLFIRI solo en la población de interés para el presente dictamen, las evidencia indirecta mostró mayor riesgo que beneficio sobre el uso de FOLFIRI más panitumumab comparado con el uso de FOLFIRI solo, en la población de interés.

– Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de FOLFIRI más panitumumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomiendan seguir usando el esquema quimioterapéutico con FOLFIRI como opción de tratamien de primera línea para los pacientes adultos con cáncer colorrectal con gen KRAS no mutado (wild type) que recibió terapia adyuvante con esquemas de oxaliplatino sin irinotecán y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados de fase III, de buena calidad metodológica que aporten información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de panitumumab en combinacion con FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal, con gen KRAS no mutado, que recibe terapia adyuvante con esquemas basados en oxaliplatino sin ininotecan y que progresa a metástasis, con ECOG 0-1.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas terapéuticas existentes con adecuada evidencia cientifica en el mercado peruano que puedan ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, deben enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berlin, J., Posey, J., Tchekmedyian, S., Hu, E., Chan, D., Malik, I., Yang, L., Amado, R. G., & Hecht, J. R. (2007). Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, *6*(6), 427-432. https://doi.org/10.3816/CCC.2007.n.011

Chiorean, E. G., Nandakumar, G., Fadelu, T., Temin, S., Alarcon-Rozas, A. E., Bejarano, S., Croitoru, A.-E., Grover, S., Lohar, P. V., Odhiambo, A., Park, S. H., Garcia, E. R., Teh, C., Rose, A., Zaki, B., & Chamberlin, M. D. (2020). Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*, *6*, 414-438. https://doi.org/10.1200/JGO.19.00367

Douillard, J.-Y., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M., Humblet, Y., Bodoky, G., Cunningham, D., Jassem, J., Rivera, F., Kocákova, I., Ruff, P., Błasińska-Morawiec, M., Šmakal, M., Canon, J.-L., Rother, M., Oliner, K. S., Wolf, M., & Gansert, J. (2010). 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(31), 4697-4705. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860

EMA [Internet]. (2020). *Panitumumab (Vectibix)* [Text]. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix

Escudier, B., Porta, C., Bono, P., Powles, T., Eisen, T., Sternberg, C. N., Gschwend, J. E., De Giorgi, U., Parikh, O., Hawkins, R., Sevin, E., Négrier, S., Khan, S., Diaz, J., Redhu, S., Mehmud, F., & Cella, D. (2014). Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *32*(14), 1412-1418. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267

EsSalud. (2020). *Petitorio Farmacologico de EsSalud actualizado*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

FDA. (2017). *VECTIBIX® (panitumumab) Injection for intravenous use Initial US Approval: 2006. Revised 06/2017.* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125147s207lbl.pdf

FDA [Internet]. (2020). *Panitumumab. FDA approval history.* https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=125147

GLOBOCAN [Internet]. (2020). *Tasa de incidencia estandarizada por edad de cancer a nivel mundial y el Peru al 2018.* http://gco.iarc.fr/today/home

Golfinopoulos, V., Salanti, G., Pavlidis, N., & Ioannidis, J. P. A. (2007). Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: A meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, *8*(10), 898-911. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70281-4

Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., Hasegawa, K., Hotta, K., Ishida, H., Ishiguro, M., Ishihara, S., Kanemitsu, Y., Kinugasa, Y., Murofushi, K., Nakajima, T. E., Oka, S., Tanaka, T., Taniguchi, H., Tsuji, A., … Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2020). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, *25*(1), 1-42. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z

IETSI-EsSalud. (2015). *Eficacia y Seguridad de sunitinib en comparación con interferón alfa-2a en pacientes con diagnostico de carcinoma renal de celulas claras metastásico sin tratamiento previo. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2015. Lima, Perú.* http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_004_Sunitinib.pdf

IETSI-EsSalud. (2016a). *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*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_075_SDEPFYOTS_DETS.pdf

IETSI-EsSalud. (2016b). *Eficacia y seguridad de pazopanib en comparacion con sunitinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, ECOG 0.1 y factor de riesgo intermedio o bajo MSKCC. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú.* http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_Preliminar_022_pazopanib_cancer_renal_metastasico.pdf

IETSI-EsSalud. (2016c). *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*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_038_SDEPFYOTS_DETS.pdf

IETSI-EsSalud. (2017). *Eficacia y seguridad de la adicion 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.* http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_005_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf

IETSI-EsSalud. (2018). *Eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, y tratado con al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 033-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_033_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf

IETSI-EsSalud. (2019). *Eficacia y seguridad de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima. Perú 2019*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_013_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf

Jonker, D. J., Maroun, J. A., & Kocha, W. (2000). Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Cancer*, *82*(11), 1789-1794. https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1254

Köhne, C.-H., Hofheinz, R., Mineur, L., Letocha, H., Greil, R., Thaler, J., Fernebro, E., Gamelin, E., Decosta, L., & Karthaus, M. (2012). First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *138*(1), 65-72. https://doi.org/10.1007/s00432-011-1061-6

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. (2020). Panitumumab. Fecha de acceso: 10 setiembre 2020. En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548182/

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2018). Industry sponsorship and research outcome: Systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, *44*(10), 1603-1612. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud Nº 1361-2018/MINSA*. Lima, Perú.

Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J., Nathan, P., Staehler, M., de Souza, P., Merchan, J. R., Boleti, E., Fife, K., Jin, J., Jones, R., Uemura, H., De Giorgi, U., Harmenberg, U., Wang, J., Sternberg, C. N., … Choueiri, T. K. (2013). Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, *369*(8), 722-731. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. (2020a). *Colon Cancer. Version 4.2020—June 15, 2020.* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. (2020b). *Kidney Cancer. Version 1.2021—July 15, 2020.* https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

NICE. (2015). *Cetuximab (review of TA176) and panitumumab (partial review of TA240) for the first line treatment of metastatic colorectal cancer. Assessment Report*. https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/documents/colorectal-cancer-metastatic-cetuximab-review-ta176-and-panitumumab-part-review-ta240-1st-line-id794-assessment-report2

NICE. (2017a). *Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer [TA439].* https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229

NICE. (2017b). *Panitumumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer (terminated appraisal). Technology appraisal [TA240]. Published date: 14 December 2011. Last updated: 29 March 2017*. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta240/chapter/Advice

NICE guideline. (2020). *Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]*. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/chapter/Recommendations#management-of-metastatic-disease

Peeters, M., Price, T. J., Cervantes, A., Sobrero, A. F., Ducreux, M., Hotko, Y., André, T., Chan, E., Lordick, F., Punt, C. J. A., Strickland, A. H., Wilson, G., Ciuleanu, T.-E., Roman, L., Van Cutsem, E., Tzekova, V., Collins, S., Oliner, K. S., Rong, A., & Gansert, J. (2010). Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(31), 4706-4713. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2013). *REGISTER OF INTERESTS: SIGN Guideline 126: Diagnosis and management of colorectal cancer Published December 2011*. https://www.sign.ac.uk/media/1579/sign126_register_of_interests.pdf

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2016). *Diagnosis and management of colorectal cancer. SIGN 126*. https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2019). *A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2019. (SIGN publication no. 50). [November 2019]*. https://www.sign.ac.uk/media/1050/sign50_2019.pdf

Simmonds, P. C. (2000). Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *321*(7260), 531-535. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7260.531

SMC Scottish Medicines Consortium. (2015). *Panitumumab (Vectibix®). SMC No: 1082/15*. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2109/panitumumab_vectibix_non_submission_final_june_2015_for_website.pdf

Sternberg, C. N., Davis, I. D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., Wagstaff, J., Barrios, C. H., Salman, P., Gladkov, O. A., Kavina, A., Zarbá, J. J., Chen, M., McCann, L., Pandite, L., Roychowdhury, D. F., & Hawkins, R. E. (2010). Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(6), 1061-1068. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764

UpToDate [Internet]. (2020a). *Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer -fecha de acceso: 10 setiembre 2020.* https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H13

UpToDate [Internet]. (2020b). *Overview of the management of primary colon cancer—Fecha de acceso 10 setiembre 2020.* https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer?search=colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H17948926

Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., Aranda Aguilar, E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., Ciardiello, F., D'Hoore, A., Diaz-Rubio, E., Douillard, J.-Y., Ducreux, M., Falcone, A., Grothey, A., Gruenberger, T., Haustermans, K., … Arnold, D. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic

colorectal cancer. *Annals of Oncology*, *27*(8), 1386-1422. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235

Watanabe, T., Itabashi, M., Shimada, Y., Tanaka, S., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., Hyodo, I., Igarashi, M., Ishida, H., Ishiguro, M., Kanemitsu, Y., Kokudo, N., Muro, K., Ochiai, A., Oguchi, M., Ohkura, Y., Saito, Y., Sakai, Y., … Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2012). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, *17*(1), 1-29. https://doi.org/10.1007/s10147-011-0315-2

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Busqueda en PubMed

Base de datos	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 28 de agosto de 2020		**Resultado**
Estrategia	#1	(Panitumumab[Mesh] OR Panitumumab[tiab] OR Vectibix[tiab] OR ABX-EGF[tiab])	1833
	#2	(IFL protocol [Supplementary Concept] OR FOLFIRI[tiab] OR IFL[tiab])	2053
	#3	#1 AND #2	177

Tabla 2. Busqueda en Cochrane Library

Base de datos	**Cochrane Library** **Fecha de búsqueda:** 28 de agosto de 2020		**Resultado**
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Panitumumab] explode all trees	89
	#2	Panitumumab:ti,ab,kw	668
	#3	Vectibix:ti,ab,kw	59
	#4	ABX-EGF:ti,ab,kw	6
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	671
	#6	FOLFIRI:ti,ab,kw	1058
	#7	IFL:ti,ab,kw	62
	#8	#6 OR #7	1113
	#9	#5 AND #8	98

Tabla 3. Busqueda en LILACS

Base de datos	**LILACS** **Fecha de búsqueda:** 28 de agosto de 2020		**Resultado**
Estrategia	#1	(MH Panitumumab OR Panitumumab OR Vectibix OR ABX-EGF) AND (IFL OR FOLFIRI) [Words]	1

CALCULOS DE RIESGO RELATIVO (RR)

Los cálculos de RR se realizaron empleando los datos de la proporción de pacientes que presentaron EA serios para los pacientes que recibieron FOLFIRI más panitumumab en comparación con FOLFIRI solo extraídos del ensayo clínico NCT00339183 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00339183 , empleado el software estadístico STATA versión 16.

Remisión clínica

OCTAVE 1

	FOLFIRI + panitumumab	FOLFIRI
EA serio	**232**	**175**
No EA serio	**355**	**419**
Total	**587**	**594**

```
. csi 232 175 355 419, or

                |  Exposed    Unexposed  |      Total
----------------+-----------------------+-----------
          Cases |       232          175 |        407
       Noncases |       355          419 |        774
----------------+-----------------------+-----------
          Total |       587          594 |       1181
                |                       |
           Risk |     .39523     .2946128 |    .3446232
                |                       |
                |  Point estimate       |  [95% Conf. Interval]
----------------+-----------------------+----------------------
Risk difference |        .1006172       |     .0466896    .1545448
     Risk ratio |        1.341523       |     1.143536     1.57379
Attr. frac. ex. |        .2545788       |     .1255196     .364591
Attr. frac. pop |        .1451162       |
     Odds ratio |        1.564716       |     1.228792    1.992467 (Cornfield)
----------------+-----------------------+----------------------
                                chi2(1) =    13.23  Pr>chi2 = 0.0003
```