

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – panitumumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5077144		1 frasco para injetáveis de 5 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	
5077151	Vectibix	1 frasco para injetáveis de 10 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	Amgen Europe B.V.
5077169		1 frasco para injetáveis de 20 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 16/01/2014

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores

Código ATC: L01XC08 panitumumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Carcinoma colorrectal metastático (CCRm) sem mutação de KRAS:

- em primeira linha em combinação com FOLFOX.
- em segunda linha em combinação com FOLFIRI em doentes que tenham recebido primeira linha com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (excepto irinotecano).
- Em monoterapia após fracasso de regimes de quimioterapia que contenham fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação ^{Nota 2} - Carcinoma colorrectal metastático (CCRm) sem mutação de KRAS:

- em primeira linha em combinação com FOLFOX.
- em segunda linha em combinação com FOLFIRI em doentes que tenham recebido primeira linha com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (excepto irinotecano).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Carcinoma colorrectal metastático (CCRm) sem mutação de KRAS em primeira linha em combinação com FOLFOX [especialmente em doentes com metastização hepática ou pulmonar, com eventual indicação cirúrgica].

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infomed.

Nota 2: A indicação no tratamento do CCR m sem mutação KRAS em monoterapia após fracasso de regimes de quimioterapia foi objeto de uma avaliação separada. Para mais informações, consultar o relatório de avaliação prévia dessa indicação.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Panitumumab em associação com o esquema de quimioterapia FOLFOX tem valor terapêutica acrescentado em primeira linha, nos doentes com tumores Kras “wild type” e metastização hepática ou pulmonar, com eventual indicação cirúrgica, mas não nos doentes multimetastáticos sem indicação para cirurgia de ressecção das metástases. Também não é possível concluir que panitumumab deva ser utilizado em segunda linha.

O custo da terapêutica com panitumumab em combinação com FOLFOX é inferior ao custo da terapêutica com cetuximab em combinação com o FOLFOX (com cetirizina e prednisolona).

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>Panitumumab é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano. O EGFR é uma glicoproteína transmembranar que é membro de uma subfamília de recetores do tipo I das tirosina cinases incluindo o EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, e HER4. O EGFR promove o crescimento celular nos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e o folículo piloso e exprime-se numa variedade de células tumorais.</p> <p>Panitumumab liga-se ao domínio de ligação do ligando de EGFR e inibe a autofosforilação do recetor induzida por todos os ligandos conhecidos de EGFR. A ligação do panitumumab ao EGFR resulta numa internalização do recetor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e de fator de crescimento vascular endotelial.</p> <p>O gene KRAS (homólogo do oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten) codifica uma pequena proteína de ligação ao GTP que está envolvida na transdução do sinal. Há uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, que ativam KRAS, que por sua vez estimula outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevivência celular e a angiogénese.</p> <p>As mutações de ativação do gene KRAS ocorrem frequentemente numa variedade de tumores humanos e estas foram implicadas tanto na oncogénese como na progressão dos tumores.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Para a indicação de panitumumab em 1^a linha em combinação com FOLFOX: Cetuximab, em combinação com FOLFOX</p> <p>Para a indicação de panitumumab em 2.^a linha em combinação com FOLFIRI: Cetuximab, em combinação com irinotecano.</p>

	<p>A quimioterapia isolada é utilizada, tanto em 1.^a como em 2.^a linha. No entanto, a associação com biológicos é consensual nos casos de doentes com metastização hepática ou, eventualmente, pulmonar que possam, após melhor resposta após quimioterapia de indução, ser submetidos a metastesectomia.</p> <p>O bevacizumab e o cetuximab têm sido utilizados nos doentes com Kras “wild-type”, mas o cetuximab tem sido mais utilizado na prática clínica.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>O tratamento cancro colorectal metastático com agentes sistémicos pode melhorar a sobrevivência, melhorar os sintomas e a qualidade de vida e, principalmente em primeira linha, pode tornar metástases hepáticas ou pulmonares ressecáveis (e assim aumentar a sobrevivência dos doentes).</p> <p>Desde os 12 meses de sobrevivência média com monoterapia com 5-fluoruracilo, a adição de outros fármacos (oxaliplatina, irinotecano, e agentes biológicos como o cetuximab, o panitumumab e o bevacizumab), a sobrevivência média passou para os dois anos (30-50% dos doentes que foram submetidos a cirurgia hepática curativa estão vivos aos 5 anos). A administração sequencial dos vários fármacos ao longo da doença parece ser o mais relevante para o acréscimo de sobrevivência. Este dado é mais concreto para a quimioterapia que para os agentes biológicos, visto o efeito que estes terão na sobrevivência global é difícil de estimar. O ensaio mais positivo em primeira linha de bevacizumab testou uma combinação que foi o standard americano algum tempo mas nunca o foi na Europa (IFL). Os regimes de associação com biológicos são os preferíveis quando há possibilidade de ressecção hepática.</p> <p>Em primeira linha o panitumumab tem a mesma actividade que o cetuximab com duas considerações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esta consideração é a favor do panitumumab: embora os ensaios clínicos tenham incluindo doentes com tumores KRAS mutados, a avaliação da eficácia dos mutados e dos “wild type” feita prospectivamente. Os valores absolutos da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global são favoráveis ao panitumumab, quando comparados os valores absolutos destes indicadores para o cetuximab que, em primeira linha tem o maior estudo em associação com FOLFIRI e não com FOLFOX (estudo CRYSTAL). No entanto, o esquema de quimioterapia FOLFOX é preferível nos doentes que o tolerem. .2. Os dados do cetuximab são mais maduros mas pecam pelo facto da avaliação de acordo com o KRAS ser predominantemente retrospectiva. <p>No estudo CRYSTAL, em primeira linha o aumento da sobrevivência livre de progressão foi marginal e a diferença só foi significativa quando se fez,</p>

retrospectivamente, estratificação de acordo com a expressão Kras. Neste estudo, a análise de subgrupos mostrou, em doentes com metastização hepática exclusiva, aumentos da ressecção hepática com a associação do cetuximab e quimioterapia. No seguimento deste estudo, a diferença para este grupo passou a ser significativa também em termos de sobrevivência global.

O bevacizumab será a opção em doentes com KRAS mutados.

Em conclusão: pode assumir-se valor terapêutica acrescentado para o panitumumab em primeira linha, nos doentes com tumores Kras “wild type” e metastização hepática ou pulmonar, com eventual indicação cirúrgica. Nestes doentes, principalmente se tratados em grupos multidisciplinares com experiência em cirurgia de ressecção hepática, há um impacto significativo na sobrevivência. Não é possível fazer comparação directa entre o panitumumab e cetuximab, além de que os dados do estudo CRYSTAL são com FOLFIRI e não FOLFOX, sendo que os estudos de quimioterapia isolada favorecem o FOLFOX em relação ao FOLRIRI. Nos doentes multimetastáticos sem indicação para cirurgia de ressecção das metástases, é difícil concluir se há valor terapêutico porque não houve impacto na sobrevivência global com o panitumumab. Em segunda linha, não houve impacto na sobrevivência global, apesar do impacto positivo na qualidade de vida, pelo que não é possível, por enquanto, autorizar a sua utilização.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Tratamento com duração de 28 semanas de panitumumab em associação com regime FOLFOX vs. Tratamento com duração de 28 semanas de cetuximab em associação com regime FOLFOX.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo da terapêutica com panitumumab em combinação com FOLFOX é inferior ao custo da terapêutica com cetuximab em combinação com o FOLFOX (com cetirizina e prednisolona).

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento de Vectibix

-
2. Relatório europeu e avaliação público - CHMP de Vectibix
 3. Guidelines NCCN
 4. Estudo EORT 40983
 5. Tournigand et al., (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomised GERCOR study. J Clin Oncol 22:229-237
 6. Goldberg et al. (2004). A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22:23-30
 7. Falcone A et al (2007) Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 25:1670-1676).