

## 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		Frasco para injetáveis - 1 unidade(s) - 5 ml, Concentrado para solução para perfusão, 20 mg/mL			
5077151	<b>Vectibix</b>	Frasco para injetáveis - 1 unidade(s) - 10 ml, Concentrado para solução para perfusão, 20 mg/mL	*	*	Amgen Europe, B.V.
5077169		Frasco para injetáveis - 1 unidade(s) - 20 ml, Concentrado para solução para perfusão, 20 mg/mL			

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

**Data do relatório:** 18/10/2017

**Data de autorização de utilização:** 07/09/2017

**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 Imunomoduladores

**Código ATC:** L01XC08 panitumumab

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

Vectibix está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-rectal metastizado (CCRm), RAS não mutado:

- em primeira linha em combinação com quimioterapia FOLFOX ou FOLFIRI;
- em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (excluindo irinotecano);
- em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** – Vectibix está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), RAS não mutado, em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Indicação para a qual foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://Infomed).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Vectibix (Panitumumab), em primeira linha em associação com quimioterapia FOLFIRI, demonstrou comparabilidade terapêutica face ao comparador selecionado, o cetuximab, no tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), RAS não mutado.

A demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador foi demonstrada pela redução de 10% do custo de tratamento.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O 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. O Panitumumab liga-se ao domínio de ligação do ligando de EGFR e inibe a auto-fosforilação do recetor induzida por todos os ligandos conhecidos de EGFR. A ligação de panitumumab ao EGFR resulta numa internalização do recetor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e do fator de crescimento vascular endotelial. O gene KRAS (homólogo do oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten) e o gene NRAS (homólogo do oncogene viral neuroblastoma RAS) são elementos muito interligados da família do oncogene RAS. Os genes KRAS e NRAS codificam pequenas proteínas de ligação ao GTP que estão envolvidas na transdução do sinal. Há uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, que ativam o KRAS e o NRAS, que por sua vez estimulam outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevivência celular e a angiogénese. As mutações de ativação dos genes RAS ocorrem frequentemente numa variedade de tumores humanos, tendo sido implicadas tanto na oncogénese como na progressão dos tumores<sup>1</sup>.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p><u>Cetuximab + FOLFIRI</u></p> <p>O panitumumab pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais (código ATC: L01XC08). Este anticorpo</p>

liga-se com elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano, inibindo assim a autofosforilação do recetor induzida pelos seus ligandos. A ligação de panitumumab ao EGFR resulta na internalização do recetor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção da interleucina 8 e do fator de crescimento vascular endotelial.

Os componentes dos regimes de quimioterapia mais frequentemente utilizados no tratamento sistémico do CCRm são as fluoropirimidinas combinadas com oxaliplatina ou irinotecano. Observaram-se resultados clínicos semelhantes com os regimes de quimioterapia FOLFOX (baseado em oxaliplatina) e FOLFIRI (baseado em irinotecano). De facto, estudos demonstraram que o FOLFOX e FOLFIRI são eficazes no contexto da primeira e segunda linha, independentemente da sequência da administração. Os fatores que influenciam o regime escolhido incluem a tolerabilidade e condições médicas concomitantes, a preferência do doente e a decisão do clínico.

Encontram-se aprovadas duas classes de agentes biológicos dirigidos no tratamento em primeira linha do CCRm: inibidores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, que se encontra aprovado em combinação com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidinas, no tratamento de doentes adultos com CCRm.

Mais recentemente foi concedida a aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ao aflibercept em associação com FOLFIRI no tratamento de adultos com CCRm que é resistente a, ou tem progredido depois de, um regime terapêutico contendo oxaliplatina.

O panitumumab e o cetuximab são anticorpos monoclonais que têm o mesmo mecanismo de ação dirigido diretamente ao EGFR. Eles ligam-se ao domínio de ligação ao ligando do EGFR para bloquear a sua sinalização e subsequentemente a ativação de vias a jusante, incluindo as vias de sinalização do oncogene homólogo viral rat sarcoma (RAS).

O panitumumab e cetuximab são ineficazes em doentes com CCRm RAS mutado, podendo até ser prejudiciais quando utilizados em combinação com oxaliplatina.

**Valor terapêutico acrescentado**

A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde notou que a eficácia e a segurança da combinação do panitumumab com irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico no tratamento de primeira linha do cancro colo-retal metastizado foram estudados num estudo de fase 2, de monobraço, promovido pela empresa (estudo 20060314) e num estudo randomizado, aberto, da iniciativa dos investigadores, que

comparou panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico, com panitumumab + oxaliplatina/5-fluorouracilo/ácido folínico, como tratamento de primeira linha de cancro colo-retal metastizado, KRAS exão 2 wild-type (WT), e que avaliou a taxa de resposta objetiva. Este último estudo teve um desenho de superioridade. Estes dados não são apropriados para comparar o benefício da combinação panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico com a combinação cetuximab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico, que era a comparação de interesse.

Assim, o corpo de evidência relevante para a presente avaliação provém de uma comparação indireta *naive*, utilizando o braço cetuximab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico do estudo CRYSTAL com o monobraço panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico do estudo 20060314. Esta comparação mostrou um *odds ratio* da taxa de resposta objetiva de 1,031 (IC95% 0,867 a 1,227), e um *odds ratio* de resseção metastática completa de 1,025 (IC95% 0,977 a 1,075).

A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 7,6 meses (IC95% 7,3 a 8,9) nos doentes tratados com panitumumab, e 8,9 meses (IC95% 8,0 a 9,5) nos tratados com cetuximab.

Assim, o benefício da combinação panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico em comparação com a combinação cetuximab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico está associado a elevado grau de incerteza. A comparação indireta *naive*, que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os esquemas terapêuticos, em comparação a três *outcomes*, sugere apenas que não existe superioridade de um esquema em relação ao outro. A Comissão admite que os dois esquemas possam ser comparáveis.

As reações adversas mais frequentes que resultam da adição do panitumumab a irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico são toxicidades cutâneas, diarreia e hipomagnesiémia. A segurança já é conhecida da sua utilização em segunda linha.

Assim, a comparabilidade entre as duas terapêuticas baseia-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta *naive* entre o monobraço panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico de um estudo de fase 2 e o braço cetuximab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico de um estudo randomizado de fase 3, em doentes com cancro colo-retal metastizado, sugeriu que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os esquemas terapêuticos em comparação, no que diz respeito à taxa de respostas objetivas, ressecção completa de metástases, e sobrevivência livre de progressão.
- A combinação panitumumab + irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico apresentou um perfil de segurança aceitável, que parece ser comparável ao do comparador.
- Esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza resultante da baixa qualidade da evidência. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<p><b>Termos de comparação</b></p>	<p><u>Posologia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Panitumumab: 6mg/kg de 14/14 dias, considerando um peso médio de 70kg;</li> <li>▪ Cetuximab: 400mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal (dose de carga) e 250mg por m<sup>2</sup> de superfície corporal (dose manutenção), de 7/7dias, considerando um indivíduo com superfície corporal de 1,863m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p><u>Duração da terapêutica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Panitumumab: 4 a 8 ciclos mensais, tendo sido considerados 6 ciclos, equivalente a 12 administrações/ano;</li> <li>▪ Cetuximab: 25 semanas</li> </ul> <p>Os custos de administração de FOLFIRI anularam-se entre os dois tratamentos.</p>
<p><b>Tipo de análise</b></p>	<p>Análise Minimização de Custos</p>
<p><b>Vantagem económica</b></p>	<p>A demonstração da vantagem económica face ao respetivo comparador foi demonstrada pela redução de 10% do custo de tratamento.</p>

---

#### 4. OBSERVAÇÕES

---

O panitumumab já se encontrava financiado nesta indicação mas em associação com a quimioterapia FOLFOX.

---

#### 5. 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 artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

---

#### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Resumo das características do medicamento – Vectibix
2. Vectibix - EPAR
3. Köhne C-H et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 65-72
4. 3. Procedure No. EMEA/H/C/000741/II/0065. Assessment report panitumumab. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
5. 4. Cutsem EV et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360: 1408-1417