

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

DCI – panitumuab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5077144		1 frasco com 5 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	
5077151	Vectibix	1 frasco com 10 ml de concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	Amgen Europe, B.V.
5077169		1 frasco com 20 ml de 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: 06/10/2009

Duração da autorização de utilização – 6 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 - Imunomoduladores

Código ATC: L01XC08 panitumumab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Vectibix está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), sem mutação de KRAS:

- em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX.
- 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), sem mutação de KRAS, em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Vectibix está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), sem mutação de KRAS, em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, quando há contra-indicações para a associação cetuximab com irinotecano ou em caso de reações infusionais ao cetuximab (restrição da indicação aquando da revisão do

contrato). Para informação sobre os critérios para prescrição de panitumumab em monoterapia, consultar o ponto 4. Observações.

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Apesar de não existir comparação directa em relação ao regime terapêutico comparador (cetuximab + irinotecano), considerou-se que a favor do panitumumab estaria a possível individualização da terapêutica e um perfil de toxicidade aceitável. Os estudos que estão a decorrer permitirão rever e posicionar com mais clareza o papel do panitumumab no tratamento do carcinoma colorectal. O custo da terapêutica com panitumumab mostrou ser inferior ao da alternativa seleccionada como comparadora, cetuximab + irinotecano.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<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>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Cetuximab + irinotecano</p> <p>O cetuximab em monoterapia não tem autorização de utilização hospitalar porque o titular da autorização de introdução no mercado não a requereu, pelo que não pode ser considerado comparador. Assim, o comparador selecionado é a associação de cetuximab com irinotecano.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Sobrevivência global:</p> <p>No estudo 20020408 não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global entre os doentes tratados com melhor tratamento de suporte <i>versus</i> tratamento com panitumumab. Este seria o indicador ideal, mas nos estudos com <i>cross-over</i>, como foi o caso (76% dos doentes fizeram <i>cross-over</i> para o braço com tratamento activo), o efeito de aumento da sobrevivência, caso exista, fica mascarado.</p>

Sobrevivência livre de doença:

Houve diferença estatisticamente significativa para o *hazard ratio* entre o grupo do panitumumab *versus* o grupo do melhor tratamento de suporte: [HR], 0,54; IC 95%, 0,44 a 0,66 [$P_{0,0001}$]). No entanto, em termos absolutos, a diferença entre os dois grupos em termos de progressão livre de doença foi mínima: 8 semanas no grupo do panitumumab e 7,3 semanas no grupo com o melhor tratamento de suporte.

Qualidade de vida:

No estudo 20020408, que suportou o pedido de registo do panitumumab, não houve diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida dos doentes sob panitumumab *versus* os doentes sob melhor tratamento de suporte.

O impacto na Qualidade de Vida do comparador (cetuximab + irinotecano) foi avaliado num estudo de fase III (EPIC), em que o universo de doentes não era sobreponível aos doentes tratados com panitumumab. Neste estudo, os doentes com carcinoma colorectal metastizado com expressão de EGFR e previamente tratados com oxaliplatina, eram randomizados para tratamento com cetuximab + irinotecano *versus* irinotecano. Observou-se melhoria da qualidade de vida no braço que incluiu cetuximab, com menor deterioração nos sintomas (dor, náusea, insónia), e também nos *scores* globais de saúde. De referir que, neste estudo, os dados de qualidade de vida no estado basal eram semelhantes entre os braços, embora em 4 escalas do questionário (funcionamento social, fadiga, dispneia e perda de apetite) os resultados à partida favorecessem os doentes incluídos no braço da associação.

Toxicidade:

O valor acrescentado em relação à toxicidade e tratamento da mesma é difícil de definir, tanto pela ausência de estudos directos entre o comparador e panitumumab como pela inexistência de comparação da toxicidade de cetuximab + irinotecano *versus* melhor tratamento de suporte. No entanto, os dados existentes permitem afirmar que os perfis de toxicidade do panitumumab e do cetuximab não são, quando o cetuximab é administrado isoladamente, significativamente diferentes, com excepção das reacções relacionadas com a perfusão, que são menos frequentes em relação ao panitumumab. A toxicidade da associação cetuximab + irinotecano é superior, nomeadamente em relação à diarreia e toxicidade hematológica.

Em suma:

Em termos de benefício terapêutico, a demonstração que existe é muito escassa: há um aumento ligeiro, em termos absolutos, embora estatisticamente significativo da sobrevivência sem progressão. O estudo principal não permitiu detectar aumento da sobrevivência (se ela existe) pela existência de *cross-over*. Também não se observou diferença na avaliação da qualidade de vida, embora, nos doentes tratados com panitumumab se observe algum impacto negativo relacionado com as reacções cutâneas do medicamento. Estas reacções, no entanto, são preditivas da eficácia do tratamento.

Os benefícios são: administração bi-semanal *versus* semanal (no cetuximab) e menor frequência das reacções relacionadas com a perfusão. Esta observação está relacionada com o facto do panitumumab ser um anticorpo completamente humanizado.

Em relação aos dados sobre a revisão da análise benefício - risco do CHMP:

Poderia ter sido desenhado um estudo onde fosse claramente analisado o impacto na sobrevivência. Quando da primeira análise da sobrevivência sem progressão, às 8 semanas, mais de metade dos doentes, em ambos os grupos tinham progredido. Como o estudo era aberto e permitia visitas não programadas, poderão os resultados ter sido enviesados por detecção precoce da sobrevivência sem progressão no grupo do tratamento de suporte (porque estes doentes tiveram mais visitas não programadas do que os do grupo do panitumumab). Mesmo assim o impacto na sobrevivência sem progressão foi mínimo e não houve melhoria sobre nenhum outro indicador. Também foi referido o impacto na qualidade de vida das reacções cutâneas do panitumumab.

Posteriormente, a firma submeteu à Agência Europeia os resultados de um estudo retrospectivo, em que foi confirmado o poder preditivo das mutações do gene Kras sobre a resposta ao tratamento com panitumumab.

Aguardam-se os resultados de estudos adicionais do panitumumab em primeira ou segunda linha metastática, os quais poderão clarificar melhor o papel deste fármaco no tratamento do carcinoma colorectal metastizado.

A vantagem terapêutica acrescida continua indefinida e face a estudos posteriores conhecidos com outros fármacos. Não faz sentido manter esta indicação a não ser nos casos em que haja contra-indicação para a associação irinotecano ou nas reacções infusionais ao cetuximab.

Para informação sobre os critérios para prescrição de panitumumab em

monoterapia, consultar o ponto 4. Observações.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	PMD
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo da terapêutica com panitumumab é inferior ao da alternativa terapêutica seleccionada como comparador: cetuximab +irinotecano.

4. OBSERVAÇÕES

Da população definida no RCM, e de acordo com os dados do ensaio de fase III que suportou a AIM, o panitumumab só deve ser prescrito:

- A doentes que tenham tido evidência de progressão, nos últimos 6 meses após a administração de fluoropirimidinas, irinotecano ou oxaliplatina. Doentes que não preencham este critério (isto é que cuja progressão ocorra mais de 6 meses após a administração dos fármacos referidos) são candidatos a retratamento com o fármaco anterior, salvo em caso de toxicidade proibitiva.

- Ainda em relação à subpopulação a tratar, as CFT devem assegurar que os doentes não foram previamente subtratados com os fármacos disponíveis, nomeadamente deve ser exigida exposição prévia a: irinotecano de 65 mg/m² em média, por semana e 30 mg/m² de oxaliplatina.

O *Performance Status* dos doentes tem de ser 0-2. Doentes com PS igual ou superior a 3 não devem fazer este tratamento.

- Os doentes com metastização cerebral, fibrose intersticial ou fibrose pulmonar ou tratamento prévio com fármacos anti-EGFR não devem ser tratados.

- Deve ser sistematizado o plano de avaliação. Os alvos a tratar (clínicos ou radiológicos) terão de ser claramente definidos, e reavaliados (clínica ou radiologicamente) pelo menos às 8, 16 e 24 semanas de terapêutica. Em todos os doentes com agravamento dos sintomas em qualquer destas avaliações (ou entre avaliações com progressão óbvia) ou progressão clínica ou radiológica, deve ser suspenso o tratamento.

Face ao exposto, o representante do titular de AIM comprometeu-se em divulgar a seguinte **checklist** aos hospitais do SNS, com os **critérios dos doentes a tratar**, a fim de que ambos os prescritores e as Comissões de Farmácia e Terapêutica possam ter acesso à mesma:

“Critérios que os doentes-alvo da terapêutica com panitumumab deverão cumprir (necessário preencher todos os critérios):

1. Doente com idade superior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado de adenocarcinoma colorectal metastizado.
2. Rastreio de mutações Kras no tecido tumoral negativo.

-
3. Doente com “Performance Status”- ECOG inferior ou igual a 2.
 4. Insucesso terapêutico ou toxicidade proibitiva após tratamento de quimioterapia anterior com fluoropirimidinas e oxaliplatina e irinotecano (*).
 5. Exposição mínima prévia ao irinotecano de 65 mg/m² por semana e de oxaliplatina 30 mg/m².
 6. Progressão da doença ocorre menos de 6 meses após último ciclo de quimioterapia.
 7. Ausência de tratamento prévio com inibidores EGFR.
 8. Não evidência de metastização cerebral.
 9. Não evidência de fibrose intersticial ou fibrose pulmonar.

Avaliação clínica periódica às 8, 16 e 24 semanas após início da terapêutica e sempre que clinicamente justificável. Interromper tratamento, se evidência de progressão.”

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 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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do Medicamento
2. EMEA, EPAR Vectibix, Erbitux
3. Amado, R.G. *et al.* (2008). “Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26(10): 1626-34.
4. Sobrero, A.F. *et al.* (2008). “EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.” *J Clin Oncol* 2008 May 10; 26 (14):2311-9.
5. Van Cutsem, E. *et al.* (2007). “Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer”, *J Clin Oncol*, 2007 25:1658-1664.