

Nota Técnica 27177

Data de conclusão: 18/02/2021 11:19:20

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 27177

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, resultado de exame molecular e de exames de imagem.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Panitumumabe

Via de administração: ENDOVENOSA/INTRAVENOSA

Posologia: Panitumumabe 20 mg/ml. Aplicar 400 mg a cada 15 dias por 6 meses.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 06 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Panitumumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Terapia medicamentosa com agentes quimioterápicos e não medicamentosa como cirurgia de ressecção tumoral e radioterapia. Cabe destacar que a assistência oncológica no Sistema Único de Saúde (SUS) vai além da assistência farmacêutica, e inclui diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Sendo assim, a padronização, aquisição e fornecimento dos medicamentos oncológicos é de responsabilidade dos estabelecimentos de saúde credenciados ao SUS e habilitados em oncologia, não existindo uma relação nacional, ou estadual, de medicamentos às quais estes estabelecimentos estejam submetidos.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Panitumumabe

Laboratório: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: Vectibix®

Apresentação: Panitumumabe 20 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 4.923,95

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Panitumumabe

Dose Diária Recomendada: 400mg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Panitumumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O panitumumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão (5).

Uma metanálise que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do panitumumabe em pacientes com mCCR como segunda linha de tratamento incluiu 7 ensaios clínicos randomizados, avaliados como estudos de moderada e alta qualidade metodológica (5). Quando avaliados os resultados dos estudos que compararam o uso do referido fármaco à quimioterapia a base de irinotecano, a exemplo do esquema FOLFOXIRI, utilizado previamente pela parte, não foi observado benefício no uso do panitumumabe para os desfechos sobrevida livre de progressão ou sobrevida global (Razão de Chances/RC 0,91 IC95% 0,68-1,22; RC 0,93 IC95% 0,79-1,09, respectivamente). Tampouco foi observado benefício quando comparado o panitumumabe à outros esquemas terapêuticos, incluindo bevacizumabe ou cetuximabe para os mesmos desfechos (RC 0,78 IC95% 0,62-1,24; RC 1,01 IC95% 0,81-1,27, respectivamente), embora tenha sido observada diferença no que se refere ao desfecho de resposta objetiva ao tratamento, comumente aferido pelo tamanho e quantidade das metástases antes e após o tratamento (RC 3,71 IC95% 1,34-10,31). É importante ressaltar, entretanto, que estes resultados são globais e não discriminados pelo tipo molecular de tumor e, conforme demonstrado por ensaios clínicos que incluem análise de subgrupo contemplando a questão, aqueles que apresentam mutação no gene RAS não apenas gozam de menor benefício quando tratados com anticorpos anti-VEGF, mas também experimentam maior proporção de eventos adversos (6,7).

Considerando o exposto, apresenta-se os resultados de um dos ensaios clínicos de fase III contemplados pela metanálise supracitada, que avaliou o uso do panitumumabe associado ao protocolo FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina e irinotecano) versus o uso isolado do FOLFIRI no tratamento de segunda linha no mCCR (8). Foram incluídos 1186 pacientes, sendo que 1083 tinham informações quanto às características moleculares do tumor e permitiram a análise de subgrupo daqueles indivíduos com mCCR de característica molecular natural, ou selvagem, como é o caso em tela. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 63,5 semanas. Ao final do seguimento, o benefício conferido pela adição do panitumumabe ao esquema FOLFIRI, quando avaliada a sobrevida livre de progressão, foi discreto e observado apenas entre aqueles com subtipo selvagem (Razão de Riscos/HR 0,82 IC95% 0,69-0,97; P=0,023). Contudo, não foi observado benefício neste grupo se considerado o desfecho sobrevida global (HR 0,92 IC95% 0,78-1,10; P=0,37). Quanto à segurança, a incidência de eventos adversos foi de 68% (6 eventos fatais) versus 43% (4 eventos fatais) naqueles com tipo selvagem e que receberam panitumumabe e FOLFIRI e naqueles que receberam apenas FOLFIRI, respectivamente, sendo as reações cutâneas à aplicação e neutropenia os eventos mais

frequentes (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Panitumumabe

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O parecer desfavorável justifica-se por três motivos principais. Primeiramente, os benefícios clínicos do panitumumab embora expressos pelo ganho de sobrevida livre de progressão e resposta objetiva ao tratamento, não foram observados quando considerado o desfecho sobrevida global. Ademais, trata-se de um medicamento com efeitos adversos graves, incluindo eventos fatais. Por fim, apesar de não haver estudos para a realidade brasileira, países de alta renda não consideraram este tratamento como custo-efetivo. Razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. [Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde \[Internet\]. Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). 2019. \[citado em janeiro de 2021\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude)
2. [Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab \(mono-or combination chemotherapy\), bevacizumab \(combination with non-oxaliplatin chemotherapy\) and panitumumab \(monotherapy\) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy \(review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118\): a systematic review and economic model. 2013;](#)
3. [Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.](#)
4. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. \[Internet\]. 2014. Report No.: PORTARIA No 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. \[citado janeiro de 2021\]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html)
5. Duan KF, Wang H. The efficacy of panitumumab in refractory metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. J BUON. 2019 Jul-Aug;24(4):1457-1463. PMID: 31646791.

6. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1243-52. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.007. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25937522; PMCID: PMC7508202.
7. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec 15;21(24):5469-79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341920.
8. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tian Y, Sidhu R. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):107-16. doi: 10.1093/annonc/mdt523. Erratum in: *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):757. Erratum in: *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):757. Erratum in: *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):757. PMID: 24356622.
9. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. 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. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921462.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first line chemotherapy. [Internet]. 2012 [citado janeiro de 2021]. Disponível em: nice.org.uk/guidance/ta242

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de neoplasia maligna do cólon em fevereiro de 2020. Trata-se de tumor KRAS, NRAS e BRAF selvagem (sem mutações identificadas nestes genes), em estágio IV. De acordo com o médico assistente, o autor apresenta múltiplas lesões hepáticas irrissecáveis. Foi submetido à

quimioterapia com o protocolo FOLFOXIRI (fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano), persistindo sintomático e com doença hepática volumosa. Pleiteia tratamento com panitumumabe, com o objetivo de aumento de sobrevida.

O adenocarcinoma colorretal (CCR) é uma neoplasia de intestino comum no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram 40.990 novos casos, sendo 20.520 homens e 20.470 mulheres [\(1\)](#). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres [\(1\)](#). Eventualmente, as células cancerígenas podem espalhar-se para linfonodos locais e, a seguir, alcançar outros órgãos do corpo, caracterizando o CCR metastático. O fígado, como ocorrido no caso em tela, está entre os locais mais comumente afetados por metástases do CCR [\(2\)](#). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático [\(3\)](#). A sobrevida de pacientes com CCR metastático, em cinco anos, é inferior a 7% [\(2\)](#).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático (mCCR) está indicada a quimioterapia paliativa [\(4\)](#). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, o uso do panitumumabe está recomendado como terceira linha de tratamento, sendo restrito aos doentes cuja capacidade funcional seja de 0 ou 1 e cujo tumor tenha expressão do gene KRAS natural, ou selvagem.