Nota Técnica 97161

Data de conclusão: 26/09/2022 13:26:37

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santiago/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 97161

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PANITUMUMABE

Via de administração: IV

Posologia: panitumumabe aplicar a dose de 6 mg/kg = 492 mg (peso do paciente = 82kg) de maneira intravenosa a cada 14 dias. Uso contínuo até progressão de doença ou toxicidade sistêmica proibitiva

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PANITUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia sem adição de anti-EGFR. Esclarece-se que para o tratamento de câncer via Sistema Único de Saúde (SUS) não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PANITUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PANITUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PANITUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O panitumumabe é um anticorpo monoclonal que age bloqueando o receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Por esse motivo, juntamente com o cetuximabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose nas células cancerígenas (4).

O único estudo que avaliou uso de panitumumabe em primeira linha de câncer colorretal metastático é o estudo PRIME (The Panitumumab Randomized trial In combination with chemotherapy for Metastatic colorectal cancer to determine Efficacy) (5). Trata-se de um estudo de fase 3, aberto, que incluiu pacientes com status performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2 e que apresentavam adenocarcinoma metastático do cólon ou reto não tratado anteriormente (quimioterapia adjuvante à base de fluorouracil foi permitida se a recorrência da doença ocorresse 6 meses após a conclusão; no entanto, uso de oxaliplatina prévia não foi permitida). O estudo randomizou 1183 pacientes em proporção 1:1 para panitumumabe associado a FOLFOX4 ou FOLFOX4 isolado. Para 1096 pacientes havia informação sobre status KRAS disponível: 656 (60%) eram tipo selvagem e 440 (40%) tipo mutante.

No estrato de pacientes com KRAS de tipo selvagem, panitumumabe-FOLFOX4 melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (progression free survival, PFS) em comparação com FOLFOX4 isolado (mediana de PFS de 9,6 vs. 8,0 meses, respectivamente; hazard ratio 0,80; IC95% 0,66 a 0,97). Na análise inicial, com 68% de eventos, não havia sido identificada diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (overall survival, OS). No entanto, posteriormente foi realizada uma análise exploratória da sobrevida atualizada (80% de eventos), que demonstrou mediana de 23,8 meses (IC95% 20,0 a 27,7 meses) para panitumumabe-FOLFOX4 vs. 19,4 meses (IC95% 17,4 a 22,6 meses) para FOLFOX4 isoladamente (HR de 0,83; IC95% de 0,70 a 0,98) (6).

Para os pacientes com status KRAS mutado, no entanto, houve diminuição de PFS (hazard ratio 1,29; IC95% 1,04 a 1,62). A mediana de OS foi de 15,5 meses para o grupo randomizado para panitumumabe versus 19,3 meses para o grupo placebo (HR de 1,24; IC95% de 0,98 a 0,1,57).

O panitumumabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Vectibix® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 20 mg/ml, disponível em frascos de 20 ml ou 5 ml. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA no momento de criação desta nota e de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido, avaliou conjuntamente o uso de cetuximabe e panitumumabe para câncer colorretal metastático não tratado anteriormente (7). Ambos os medicamentos foram recomendados apenas mediante acordo com desconto acordado no esquema de acesso do

paciente (para panitumumabe) ou acordo de acesso comercial (para cetuximabe). O comitê concluiu que as razões de custo-efetividade para essas tecnologias estariam abaixo de £ 50.000 por ano de vida ajustado à qualidade (QALY) ganho, porém as RCEI exatas não são descritas no relatório para evitar o cálculo do desconto do custo da medicação fornecido.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de panitumumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) com tumores primários do lado esquerdo que expressam RAS de tipo selvagem, com parecer final de não recomendação de financiamento (8). Embora caiba considerar que a avaliação de evidências considerou comparação com uso de bevacizumabe, estimando que não se poderia afirmar superioridade do panitumumabe sobre este, na avaliação de custo-efetividade o comitê relatou que panitumumabe tampouco poderia ser considerado custo-efetivo na comparação com FOLFOX para pacientes não elegíveis à bevacizumabe.

Não foram identificadas avaliações econômicas para o cenário em tela e no contexto brasileiro. No entanto, em avaliação de custo-efetividade da CONITEC, a adição de cetuximabe (fármaco da mesma classe terapêutica, anti-EGFR) à quimioterapia de primeira linha em pacientes com CCR metastático foi associada a uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 56.750,00 por ano de vida ganho quando comparado à quimioterapia isolada, e a um impacto orçamentário acumulado em 5 anos superior à R\$ 326 milhões. Considerando esses dados, e ainda que a evidência disponível era proveniente de um ensaio clínico randomizado de baixa qualidade metodológica, a CONITEC emitiu decisão de não incorporar o cetuximabe para primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) RAS selvagem, com doença limitada ao fígado, em combinação com os regimes quimioterápicos FOLFIRI ou FOLFOX, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (3).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para com status KRAS selvagem existe ganho de cerca de 1,5 mês em sobrevida livre de progressão e estimativa de ganho de cerca de 3 a 4 meses em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: PANITUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis na literatura para indicação de panitumumabe no cenário clínico de pacientes com câncer colorretal metastático com status KRAS selvagem são provenientes de análises post hoc de um único ensaio clínico aberto, e apontam para moderada magnitude de efeito.

Além disso, a tecnologia apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável: análises econômicas de agências estrangeiras não recomendaram o tratamento ou apenas o fizeram mediante desconto confidencial. Finalmente, a tecnologia apresenta alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, e portanto o seu uso pode gerar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS.

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 fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>
2. 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 em fevereiro de 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html.
3. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. [Internet]. 2018. [citado em fevereiro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf
4. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2008;28(6):742–54.
5. Douillard JY, 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 JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. 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. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20921465.
6. Douillard JY, 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 JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1346-1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24718886.
7. NICE. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA439]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/>
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vectibix for mCRC for the treatment of patients with WT RAS mCRC in first line treatment setting in combination with FOLFOX - Details (pCODR PC0060-000). 2015.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO7) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de cólon (CID10: C18) com metástases viscerais. Possui status KRAS e NRAS selvagem conforme o mesmo laudo. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com panitumumabe em combinação com quimioterapia (FOLFOX) já em uso.

O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso, e está entre os tumores malignos mais comuns (1). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (1). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de câncer colorretal (CCR), sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres (2).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer Colorretal, o tratamento padrão para o câncer do reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário, quimiorradioterapia complementar pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) para doentes com a doença classificada como em T3/T4 ou N1, ou após o procedimento cirúrgico (adjuvante) para doença em estágio II ou III (1). A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. As diretrizes mencionam que podem ser empregados esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.