

NATJUS/CE**NOTA TÉCNICA NÚMERO 05/2017**

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante: Desembargadora Maria Nailde Pinheiro Nogueira**Número do processo:** Agravo de Instrumento nº 06222419-30.2017.8.06.0000**TEMA:** Uso do Cetuximabe ou Panitumumabe como tratamento de segunda linha em paciente com neoplasia de cólon com metástases peritoneais.**Data:** 19/04/2017**SUMÁRIO****Pág.**

1) ASSUNTO -----	02
2) ENFOQUE -----	02
3) CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS E RELATÓRIO DA CONITEC -----	02
4) ESCLARECIMENTOS SOBRE O MEDICAMENTO PRESCRITO, SEUS BENEFÍCIOS, EFICÁCIA E A INDICAÇÃO PARA A DOENÇA QUE ACOMETE A PARTE AUTORA -----	04
5) CUSTO DA MEDICAÇÃO -----	04
6) SOBRE O REGISTO PELA ANVISA E O FORNECIMENTO PELO SUS -----	05
7) QUAIS OS USOS DESTA MEDICAÇÃO SÃO APROVADOS PELA ANVISA? -----	05
8) TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS -----	05
9) POSSIBILIDADE DE SUBSTITUIÇÃO POR MEDICAÇÃO COM MECANISMO DE AÇÃO SIMILAR -----	05
10) CONCLUSÕES FINAIS -----	06
11) BIBLIOGRAFIA -----	07

NOTA TÉCNICA

1) ASSUNTO

Solicitação de esclarecimento sobre associação de agente anti-EGFR Panitumumabe 6mg/Kg (equivalente a 243 mg) ou o Cetuximabe 500 mg/m² (equivalente a 675 mg), ambos em aplicação a cada 14 dias, como tratamento de segunda linha para redução de risco de óbito em paciente com diagnóstico de neoplasia de cólon (CID – C18.9), estado clínico IV, com metástases extensas em peritônio.

2) ENFOQUE

Esclarecimentos sobre os medicamentos em questão e a indicação dos mesmos para o tratamento da referida enfermidade; evidência científica de sua eficácia; disponibilidade da dispensação dos medicamentos pelo Sistema Único de Saúde; preço do fármaco e do tratamento a ser ofertado; possibilidade de substituição por outros com a mesma eficácia no tratamento e demais informes e registros relevantes para a solução do caso.

3) CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS E RELATÓRIO DA CONITEC

O Cetuximabe e o Panitumumabe são drogas denominadas anticorpos monoclonais sendo produzidas por técnicas de engenharia genética. Esses anticorpos se ligam a receptores específicos da superfície da célula cancerosa, auxiliando o sistema imunológico a reconhecer essas células e a combatê-las.

Dentre suas indicações está o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, **sem mutação do gene K-Ras**, seja em combinação com quimioterapia ou como agente único em pacientes que 1) tenham falhado à terapia convencional (normalmente baseada em oxaliplatina e irinotecano) ou 2) que sejam intolerantes à terapia com irinotecano.¹

Ambas as medicações (cetuximabe e panitumumabe), indicadas nestas situações, aumentam a sobrevida e melhoram a qualidade de vida de pacientes com neoplasia de cólon metastática.

As mutações de K-RAS, entretanto, são identificadas em 30-40% dos carcinomas colorretais metastáticos e são determinantes da resposta ao tratamento com cetuximabe ou panitumumabe. Quando presente a mutação do K-RAS selvagem, não existe vantagem do uso de cetuximabe (ou panitumumabe) associado a FOLFIRI ou FOLFOX (terapias quimioterápicas padrão), sobre FOLFIRI ou FOLFOX isoladamente.

A CONITEC em sua portaria SCTIE-MS número 56, de 10 de dezembro de 2013, não incorporou o cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas irresssecáveis ao Sistema Único de Saúde (SUS).

O Ministério da Saúde (MS), através da portaria de número 64 de 28 de Outubro de 2015 (expedida pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos) tornou pública a decisão de não incorporar o cetuximabe para o tratamento **em primeira linha** de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene K-RAS no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

As duas situações descritas, entretanto, não dizem respeito ao caso em questão (pois se trata de terapia de segunda linha), visto que, neste processo, estamos falando da utilização do cetuximabe ou do panitumumabe para o caso em que houve falência da terapia inicial, situação não abordada pela CONITEC e nem pela portaria do MS.

Por fim, não parece haver diferença terapêutica significativa entre a escolha do cetuximabe ou do panitumumabe nesta situação, tendo as duas drogas eficácia semelhante.²

4) ESCLARECIMENTOS SOBRE O MEDICAMENTO PRESCRITO, SEUS BENEFÍCIOS, EFICÁCIA E A INDICAÇÃO PARA A DOENÇA QUE ACOMETE A PARTE AUTORA

O estudo EPIC, que envolveu 1300 pacientes com má resposta à terapia FOLFOX (terapia padrão inicial) demonstrou que os pacientes que receberam cetuximabe em adição ao irinotecano quadruplicaram a taxa de resposta terapêutica (de 16% para 4%), tiveram um maior tempo livre da doença (4 meses versus 2,6 meses) e, a despeito da alta incidência de efeitos colaterais, tiveram um aumento na qualidade de vida.³

Um outro importante estudo randomizado que estudou a associação de panitumumabe mais a terapia FOLFIRI versus a terapia FOLFIRI isolada após a falência da terapia inicial com oxaliplatina, demonstrou que, no grupo sem a mutação K-RAS selvagem, a adição de panitumumabe associou-se com melhora expressiva da resposta terapêutica (35% versus 10%) e também com um maior tempo livre da doença (5,9 versus 3,9 meses).⁴

5) CUSTO DA MEDICAÇÃO

Segue tabela com preços estimados das medicações:

PRINCÍPIO ATIVO	LABORATÓRIO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PMVG(17%)
CETUXIMABE	MERCK S/A	ERBITUX	5 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML	701,39
CETUXIMABE	MERCK S/A	ERBITUX	5 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 100 ML	3506,88
PANITUMUMABE	MANTECORP	VECTIBIX	20 MG/ML SOL INJ P/ INFUS CT FA VD INC X 10 ML	2333,99
PANITUMUMABE	AMGEN BIOTECNOLOGIA	VECTIBIX	20 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML	1166,99
PANITUMUMABE	AMGEN BIOTECNOLOGIA	VECTIBIX	20 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML	4667,99

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

6) SOBRE O REGISTRO PELA ANVISA E FORNECIMENTO PELO SUS

Ambos os medicamentos têm registro na ANVISA.

O SUS não fornece nenhuma das duas medicações.

7) QUAIS OS USOS DESTA MEDICAÇÃO SÃO APROVADOS PELA ANVISA?

Estas medicações têm uso aprovado pela ANVISA para a finalidade proposta pelo impetrante no caso em questão.

8) TRATAMENTOS ATUAIS DISPONIBILIZADOS PELO SUS

O SUS disponibiliza terapias de segunda linha com drogas quimioterápicas cujo benefício é inferior ao das medicações propostas.

Vide item 4.

9) POSSIBILIDADE DE SUBSTITUIÇÃO POR MEDICAÇÃO COM MECANISMO DE AÇÃO SIMILAR.

No caso em questão não parece existir drogas disponíveis a custos inferiores com grau de benefício similar.

10) CONCLUSÕES FINAIS

- As medicações propostas são eficazes tanto para a melhoria da sobrevida (aumento médio de sobrevida de cerca de 6 meses a 1 ano) quanto para a melhoria da qualidade de vida do paciente (diminuição das dores e das náuseas).

- Cetuximabe e Panitumumabe têm mecanismos de ação e eficácia semelhantes.

- As medicações só produzem benefício em pacientes que não sofreram a mutação no gene K-RAS selvagem.

- Sugere-se a realização de estudo genético para a pesquisa da mutação do gene K-RAS selvagem antes da autorização judicial para a utilização de uma das duas medicações propostas pelo impetrante.

- A CONITEC não liberou estas medicações para uso no âmbito do SUS. Ressalte-se, contudo, que as duas situações analisadas pela CONITEC nada tinham a ver com o contexto clínico deste caso, sendo as mesmas drogas vetadas nas duas ocasiões para seu uso (no contexto do SUS) em indicações clínicas completamente distintas do caso em questão.

- Os tratamentos de segunda linha disponibilizados pelo SUS produzem resultados inferiores no que diz respeito tanto ao aumento da sobrevida quanto à melhoria da qualidade de vida do paciente.

- No caso em questão não parece existir drogas disponíveis a custos inferiores com grau de benefício similar.

11) BIBLIOGRAFIA

1. Jeffrey W Clark, M. & Axel Grothey, M. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment-recommendations?source=search_result&search=Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recomm.](https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment-recommendations?source=search_result&search=Systemic%20chemotherapy%20for%20nonoperable%20metastatic%20colorectal%20cancer%3A%20Treatment%20recomm.) (Acessado: 19º abril 2017)
2. Sunakawa, Y., Ichikawa, W. & Sasaki, Y. ASPECCT: panitumumab versus cetuximab for colorectal cancer. *Lancet Oncol.* **15**, e301–e302 (2014).
3. Sobrero, A. F. *et al.* EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2311–9 (2008).
4. Peeters, M. *et al.* 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.* **28**, 4706–4713 (2010).