

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 5020321612021830433

SECRETARIA: 2ª Vara Empresarial e da Fazenda

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: V. R. A.

IDADE: 74 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos PANITUMUMAB (VECTIBIX)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C 18

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica para o caso

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 46.802

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002567

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informação sobre o medicamento PANITUMUMAB-VECTIBIX, para o autor, conforme relatório médico.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme documentos médicos oncológicos, datados de 13/09/2021, trata-se de VRA, **64 anos, com diagnóstico de câncer de cólon sigmoide, estágio IV-metástase hepática ao diagnóstico (perfil molecular KRAS, NRAS e BRAF selvagens). Submetido a cirurgia retossigmoidectomia, do sítio primário, evoluiu com intercorrências, prolongamento da internação hospitalar, necessidade de terapia intensiva e colostomia. Solicitado tratamento urgente com Panitumumab (Vectibix) 6mg/Kg, associado a quimioterapia padrão Folfiri, ambas medicações a cada 2 semanas, até máxima resposta ou toxicidade proibitiva, por reavaliação a cada 3 a 4 meses. O uso de panitumab associado a quimioterapia padrão, neste caso, foi associado a ganho em sobrevida livre da doença/taxa de resposta e sobrevida geral. O não uso da medicação pode acarretar em rápida progressão e em maior risco de morte.**

O câncer colorretal (CCR) é uma nomenclatura que designa o **câncer que acomete o intestino grosso**, incluindo o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal, a despeito das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e de canal anal. É um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo mais frequente após a **sexta década de vida, ocorrendo até 90% de todos os casos em maiores de 50 anos. O tipo histológico mais comum de CCR é o adenocarcinoma (97,5% dos casos). Os outros tipos são considerados raros**, representando apenas 2-5% dos CCR.

Derivam na grande maioria dos casos **de pólipos adenomatosos, neoplasias benignas do trato gastrointestinal, que sofre malignização com o tempo, sob influência de fatores genéticos e ambientais**. Em sua gênese além dos fatores ambientais, condições hereditárias como polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose denominado síndrome de Lynch, síndrome do carcinoma colorretal hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers; e processos inflamatórios também estão envolvidos. Assim pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, e colite ulcerativa têm risco estimado aumentado de desenvolver CCR, do que a população geral sendo este maior na colite risco 40% a mais, após 25 anos de doença.

Até 85% dos CCR ainda são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreio para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir tal achado número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do **Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde**, Portaria SAS/MS no 958, 26 de setembro de 2014, **o diagnóstico do CCR é determinado por meio do exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou por peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico**. O exame radiológico contrastado do cólon, conhecido como **enema opaco**, deve ser **reservado para quando**

existe contra-indicação ou não há acesso à colonoscopia. Metástases intra-abdominais e pélvicas devem ser investigadas por exame ultrassonográfico (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), e pulmonares por radiografia simples de tórax ou TC, a critério médico. Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória o exame proctológico, com retossigmoidoscopia visando a identificação do local da lesão e obtenção de biópsia para exame histopatológico. Para casos confirmados da doença, o US endorretal deve ser realizado, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto. A TC por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. O principal proto-oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os métodos de teste de mutação do gene RAS, não são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Baseiam-se principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise de alta resolução da curva de desnaturação do DNA, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo de fragmentos de restrição do DNA genômico e ajudam no direcionamento do tratamento.

O CCR é classificado de acordo com a extensão da infiltração da parede intestinal e conforme a presença ou ausência de disseminação para os linfonodos ou órgãos distantes, como fígado e pulmões. A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum aceito para estadiar cancer. O estadiamento é ferramenta potente para direcionar o tratamento e avaliar o prognóstico dos pacientes. Assim considera-se que nos seus estágios iniciais, sem comprometimento de outros órgãos, o CCR apresenta bom

prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 65,1% segundo o National Cancer Institute. **Na doença localizada com tumor confinado ao sítio primário (39% dos casos), a sobrevida relativa estimada é de 91%.** Em **21% dos casos a doença é metastática (m) e a sobrevida cai para 13,5%.** O local mais comum de metástases é o fígado, que chega a representar o único sítio de metástase em **20-35% dos casos**, já que circulação porto-hepática é a principal drenagem local. As metástases hepáticas afetem a cada ano no mundo quase metade dos 1,4 milhões de pacientes, sendo responsável por dois terços das mortes nesses.

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. Para a fase inicial é recomendada a cirurgia, com retirada da parte afetada do intestino e nódulos linfáticos próximos à região. Posteriormente, **a radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral.** **Em caso de metástases, as chances de cura se tornam reduzidas.** **A terapia alvo tem sido usadas nesses pacientes com metástases**, com base na presença de mutações do gene RAS, já que aproximadamente 44% dos CCRm apresentam essas mutações. **As mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinadas estratégias de tratamento, sendo o status mutacional de RAS um fator crítico no uso de terapias alvo.** Dessa forma, a atividade de anticorpos anti-EGFR, como o panitumumabe e cetuximabe, **é restrita aos tumores com RAS selvagem, não sendo recomendado seu uso em RAS mutante.** A Merck no Brasil, possui a nível nacional o DETECTA, Programa Diagnóstico em Oncologia para CCRm, para a realização de exames moleculares de detecção da mutação dos genes KRAS e NRAS, nos éxons 2, 3 e 4 (códon 12, 13, 59, 61, 117 e 146). Esses exames são realizados para definição das características moleculares do tumor e disponibilizados por Laboratórios de Biologia Molecular contratados

pela Merck. Pelo programa, **os laboratórios devem liberar o resultado dos exames em até 12 dias úteis, a partir do recebimento da amostra biológica**, que esteja em perfeitas condições para o processamento laboratorial. O programa **não possui interferência na autonomia dos profissionais de saúde e não deve contemplar concessão de benefício ou vantagem** por eventual indicação aos pacientes.

O SUS disponibiliza no CCR tratamento cirúrgico, radio e quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI). A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR, a critério médico, com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III), e relata que não se encontra definido o papel da quimioterapia com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis para o CCR com recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares. A quimioterapia pré-operatória está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina. Não há definição quanto ao papel da quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia. **A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença estágio IV ao diagnóstico, a critério médico.** Empregam-se 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. O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados.

O panitumumabe é um anticorpo monoclonal humano, que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (Epitelial Growth Factor Receptor - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. Entretanto, esta inibição é dependente do estado mutacional dos éxons 2, 3 e 4 e oncogenes KRAS E NRAS, assim os benefícios desse tratamento está restrito a pacientes cujos tumores não apresentam mutação de genes RAS. Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR; em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5- fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua; como agente único em pacientes com falha da terapia convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. Também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em combinação com radioterapia para doença localmente avançada de pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia e em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática. **Não é considerado custo efetivo para seu uso no SUS.** Seus efeitos colaterais mais comuns, grau 3 e 4, são: toxicidade cutânea, neutropenia, diarreia, embolia pulmonar, insuficiência renal aguda e toxicidade neurológica. No estudo PRIME (Panitumumab

Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy), **pacientes foram randomizados para o tratamento de primeira linha baseado em FOLFOX com ou sem panitumumabe, independentemente do status EGFR ou KRAS, para avaliar o potencial dessas mutações como preditoras de resposta negativa. No subgrupo com KRASwt (60% da população do estudo), panitumumabe com FOLFOX teve a sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente melhorada em comparação com FOLFOX sozinho (9,6 vs 8,0 meses, respectivamente; P= 0,02), porém sem ganhos relevantes em sobrevida geral (SG) (23,9 vs 19,7 meses; P = NS). Posteriormente, em uma análise retrospectiva do mesmo estudo, foi demonstrado que os pacientes com status RASwt, submetidos à combinação com panitumumabe experimentaram um aumento de 5,8 meses na SG (26 vs 20,2 meses; P = 0,04), enquanto que para os pacientes com RASmt, a SG foi melhor para quem não recebeu panitumumabe (15,6 vs 19,2 meses; P= 0,034). O papel de panitumumabe em combinação com FOLFIRI como tratamento de segunda linha melhorou significativamente SLP e TR em pacientes com tumores KRASwt, porém sem ganhos significativos em SG. Os resultados da análise de RAS foram recentemente apresentados, no entanto, mesmo na subpopulação de pacientes com tumores RASwt, panitumumabe não melhorou significativamente a SG. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o panitumumabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a SLP (evidência de moderada a alta qualidade), SG (evidência de alta qualidade) e TR (evidência de moderada a alta qualidade) mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCR metastático de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que pessoas com mutações no KRAS não podem beneficiar destes medicamentos (mutante KRAS), mas os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam. Também**

sugerem que **pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas**, ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS (conhecido como 'tipo selvagem estendido RAS'). **Vale ressaltar que os estudos demonstraram aumento na SLP de 1,6 meses com a adição de panitumumabe ao regime de quimioterapia de primeira linha e de 1 a 2 meses na SLP se adicionado a quimioterapia de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI) em pacientes com CCR m e KRAS do tipo selvagem**, com bom status de desempenho e função orgânica adequada, **sem evidência de melhora SG. Também a Diretriz da Associação Brasileira de Medicina enfatiza que seu uso em CCRm e KRAS tipo selvagem, em adição ao esquema de quimioterapia de primeira linha (FOLFOX-4) acrescentou 1,6 meses na SLP, sem mostrar melhora na SG. Quando associado com esquema quimioterápico de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI), em pacientes com bom status performance e adequada função orgânica, acrescentou 1 a 2 meses na SLP sem mostrar também resultado favorável com aumento na SG.**

No SUS é importante destacar que o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRm. Apesar do custo do tratamento com panitumumabe ser superior, há situações onde o recurso transferido é suficiente para cobrir o tratamento, já que a dinâmica do tratamento oncológico, pelo procedimento APAC de tratamento do CCR não inviabiliza o uso do medicamento panitumumabe. Por fim, panitumumabe pode ser utilizado dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, a despeito de não se mostrar custo-efetivo no SUS.

Conclusão: trata-se de paciente 64 anos, com câncer de cólon sigmoide, estágio IV-metástase hepática ao diagnóstico (perfil molecular KRAS, NRAS e

BRAF selvagens). Submetido a cirurgia retossigmoidectomia, evoluiu com intercorrências, necessidade de terapia intensiva e colostomia. Solicitado tratamento urgente Panitumumab (Vectibix) 6mg/Kg, associado a quimioterapia padrão Folfiri, a cada 2 semanas, até máxima resposta ou toxicidade proibitiva, por reavaliação a cada 3 a 4 meses. O uso de panitumab associado a quimioterapia padrão, neste caso, foi associado a ganho sem sobrevida livre da doença/taxa de resposta e sobrevida geral. O não uso da medicação pode acarretar em rápida progressão e em maior risco de morte.

O CCR é um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo diagnosticado tardiamente, quando já há disseminação da doença, em 85% dos pacientes. O local mais comum de metástases a distância é o fígado, responsável por dois terços das mortes nesses pacientes. O prognóstico na doença avançada metastática de sobrevida é de 13,5%. O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares. A presença dessa mutação ajuda a direcionar o o tratamento.

O panitumumabe, anticorpo monoclonal antagonista competitivo ao domínio extracelular EGFR. Indicado pela Anvisa para o tratamento de pacientes com CCRm RAS não mutado e com expressão do receptor do EGFR. As Diretrizes da AMB, revisão da Cochrane e outros ensaios clínicos têm demonstrado que seu uso associado a quimioterapia tem benefício em aumentar em poucos meses a SG e SLP, assim como a TR, em pessoas com CCRm de tipo selvagem KRAS exon 2 ou estendido RAS, mas não tem benefício nas com mutações no KRAS. Pesquisas recentes também sugerem que pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas. Vale ressaltar que os estudos demonstraram aumento na SLP de 1,6 meses com a adição de panitumumabe ao regime de quimioterapia de primeira linha e de 1 a 2 meses na SLP se adicionado a quimioterapia de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI) em pacientes com CCR m e KRAS do tipo selvagem, com bom status de desempenho e

função orgânica adequada, **sem evidência de melhora SG. Também a Diretriz da Associação Brasileira de Medicina enfatiza que seu uso em CCRm e KRAS tipo selvagem, em adição ao esquema de quimioterapia de primeira linha (FOLFOX-4) acrescentou 1,6 meses na SLP, sem mostrar melhora na SG.** Quando associado com **esquema quimioterápico de segunda linha (monoterapia ou FOLFIRI)**, em pacientes com bom status performance e adequada função orgânica, **acrescentou 1 a 2 meses na SLP sem mostrar também resultado favorável com aumento na SG.**

No SUS, é importante enfatizar que, essa droga não é custo efetiva para ser usada no SUS, e não faz parte das drogas disponibilizadas, mas pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem. O SUS disponibiliza tratamento cirúrgico, radio e quimioterápico baseado no uso de 5-fluorouracil e leucovorin infusional, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI).

No caso concreto, dado o estágio da doença, a sobrevida esperada, o aumento de poucos meses da SG e SLP proporcionado pelo uso do panitumumabe, conforme a literatura, seu uso não parece ser urgente e apresentar um custo efetividade razoável.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1- Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art. No.: CD007047. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007047.pub2/media/CDSR/C D007047/CD007047.pdf>.
- 2- Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 988/2018 – NJUD/SE/GAB/SE/MS. Doença: Cancer de colon e reto. Medicamento: cetuximabe + Irinotecano.

Brasília, 23/03/2018. 4p. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_externo=26156&id_documento=3498763&infra_hash=d4a1d30f83348af897359ea022a1d465.

3- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 324 Janeiro/2018. 68p. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Brasília, Janeiro de 2018. 68p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf.

4. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. **Int J Colorectal Dis**. 2011;26(7):823-33. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-011-1149-0>.

5. Carvalho, AC. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Tese (doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, 2016. 89p. Disponível em: file:///C:/Users/f0206128/Downloads/Carvalho_AdrianaCamargode_D.pdf.

6. Metastatic colorectal cancer: treatment with panitumumab Rev. Assoc Med Bras. 2018;64(7):568-74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n7/1806-9282-ramb-64-07-0568.pdf>.

7. Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira. Diretrizes AMB 2016. Câncer colorretal metastático: tratamento com Panitumumabe. São Paulo, 2016. 48p. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%3%82NCER_COLORRETAL_META%3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%3%82NCER_COLORRETAL_META%3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores(1)/O%20Meu%20Ca%3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf).

8. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final

analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. **Int J Color Dis.** 2017;32(8):1179–90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871>.

9. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, et al. Different toxicity of Cetuximab and Panitumumab in metastatic colorectal Cancer treatment: a systematic review and Meta-analysis. **Oncology.** 2018;94(4):191–9. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/486338>.

10. Elez E, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, Bando I, Safont MJ, Gallego J, Grávalos C, Arrivi A, Carrato A, Conde V, Ortiz MJ, López C, Alonso B, Mena IR, Díaz-Rubio E, Tabernero J, Aranda E. A phase 2 study of panitumumab with irinotecan as salvage therapy in chemorefractory KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer patients. **BJC.** 2019;121:378–83. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0537-z.pdf>.

V- DATA:

10/12/2021 NATJUS - TJMG