



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/775584/2013
EMA/H/C/000558

Resumo do EPAR destinado ao público

Erbitux

cetuximab

Este é um resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Erbitux. O seu objetivo é explicar o modo como o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) avaliou o medicamento a fim de emitir um parecer favorável à concessão de uma autorização de introdução no mercado, bem como as suas recomendações sobre as condições de utilização do Erbitux.

O que é o Erbitux?

O Erbitux é uma solução para perfusão (administração gota-a-gota numa veia) que contém a substância ativa cetuximab.

Para que é utilizado o Erbitux?

O Erbitux é utilizado para tratar o cancro do cólon e/ou reto (intestino grosso) metastático. «Metastático» significa que o cancro se espalhou para outras partes do organismo. O Erbitux é utilizado em doentes cujas células tumorais possuem uma proteína na sua superfície denominada «receptor do fator de crescimento epidérmico» (EGFR) e que contêm versões de um gene «selvagem» (sem mutações) de uma família de genes denominada «RAS». O Erbitux é utilizado como se segue:

- em associação com tratamentos anticancro à base de irinotecano;
- em associação com tratamento FOLFOX incluindo oxaliplatina em doentes não anteriormente tratados;
- em monoterapia (medicamento único) em doentes que não responderam a tratamentos que incluíram oxaliplatina e irinotecano ou intolerantes ao irinotecano.

O Erbitux está também indicado para o tratamento do carcinoma das «células escamosas» da cabeça e do pescoço. Estes tipos de cancro afetam as células do revestimento da boca e da garganta, ou de órgãos como a laringe (onde se encontram as cordas vocais). No cancro localmente avançado (quando o tumor cresceu, mas não se espalhou a outras partes do corpo), o Erbitux é administrado em conjunto com radioterapia (tratamento com radiação). No cancro recorrente (quando o cancro reapareceu após tratamento anterior) ou metastático, o Erbitux é utilizado com uma associação de



medicamentos anticâncer à «base de platina» (incluindo medicamentos como a cisplatina e a carboplatina).

O medicamento só pode ser obtido mediante receita médica.

Como se utiliza o Erbitux?

O Erbitux só deve ser administrado sob a vigilância de um médico com experiência na utilização de medicamentos anticâncer num ambiente onde estejam disponíveis meios de reanimação. Antes da primeira administração do Erbitux, o doente deve receber um medicamento anti-histamínico e um corticosteroide para prevenir a ocorrência de reação alérgica. Os doentes devem igualmente ser cuidadosamente observados durante, pelo menos, uma hora após o final da perfusão, para deteção de eventuais sinais de reações alérgicas.

O Erbitux é administrado uma vez por semana. O primeiro tratamento é efetuado a uma dose de 400 mg/m² de superfície corporal (calculada com base na altura e no peso do doente) e tem uma duração de duas horas. Os tratamentos seguintes são de 250 mg/m², administrados no período de uma hora. Quando utilizado em monoterapia ou em associação com outros medicamentos anticâncer, o tratamento com o Erbitux deve ser continuado enquanto o doente responder ao tratamento. Quando utilizado em conjunto com radioterapia, o Erbitux é iniciado uma semana antes do início da radioterapia e é continuado até que a radioterapia tenha terminado.

Como funciona o Erbitux?

A substância ativa do Erbitux, o cetuximab, é um anticorpo monoclonal. Um anticorpo monoclonal é um anticorpo (um tipo de proteína) que foi concebido para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (denominada antigénio) existente no organismo. O cetuximab foi concebido para ligar-se ao EGFR, que existe na superfície de determinadas células tumorais. O EGFR está envolvido na ativação dos genes denominados *RAS* que se encontram envolvidos no crescimento das células; ao ligar-se ao EGFR, o cetuximab evita que tal aconteça nas células tumorais e ajuda a impedir o seu crescimento. O EGFR está presente na superfície das células em 79 a 89 % dos câncros do cólon e/ou reto e em mais de 90 % dos câncros de «células escamosas» da cabeça e do pescoço.

Como foi estudado o Erbitux?

No cancro metastático do cólon ou do reto, o Erbitux foi estudado em seis estudos principais:

- dois estudos incluíram 1535 doentes que nunca tinham recebido quimioterapia, e tiveram como objetivo avaliar a eficácia da associação do Erbitux a uma terapêutica de combinação contendo irinotecano ou oxaliplatina (FOLFOX); um terceiro estudo avaliou a eficácia da associação do Erbitux a duas terapêuticas de combinação contendo oxaliplatina (uma das quais similar ao tratamento FOLFOX) em 1630 doentes.
- três estudos incluíram 2199 doentes nos quais se verificou um agravamento da doença enquanto estavam a receber o tratamento com irinotecano, oxaliplatina ou com uma associação de ambos, ou que não podiam receber estes medicamentos.

Nos câncros da cabeça e do pescoço, o Erbitux foi investigado em dois estudos principais:

- o primeiro estudo incluiu 424 doentes com cancro localmente avançado, e investigou os efeitos da associação do Erbitux à radioterapia;

- o segundo estudo incluiu 442 doentes com cancro recorrente ou metastático, e investigou os efeitos da associação do Erbitux a uma associação de medicamentos anticancro contendo platina.

Todos os estudos investigaram o tempo decorrido sem progressão da doença e o tempo de sobrevivência. A maioria dos estudos analisou os resultados separadamente nos doentes com tumores com o gene *KRAS* de tipo selvagem (um dos tipos de genes de *RAS*) e nos doentes cujos tumores continham uma mutação do *KRAS*. Um dos estudos analisou também os resultados separadamente em doentes cujos tumores apresentavam as formas de tipo selvagem de todos os genes *RAS* e os doentes com formas que sofreram a mutação de um dos genes *RAS*. Quando os genes *RAS* (tais como os *KRAS*) sofrem mutação podem estimular o crescimento das células tumorais sem sofrerem a ativação pelo EGFR, não sendo por isso esperados resultados relevantes com o Erbitux.

Qual o benefício demonstrado pelo Erbitux durante os estudos?

Nos estudos do cancro do cólon e/ou reto, o Erbitux demonstrou aumentar globalmente o tempo de sobrevivência dos doentes sem agravamento da doença, assim como o seu tempo de sobrevivência:

- nos doentes que não tinham recebido quimioterapia anteriormente, os doentes com tumores com *KRAS* de tipo selvagem sobreviveram mais tempo sem progressão da doença quando receberam o Erbitux em associação com quimioterapia incluindo o irinotecano (o tempo médio até à progressão da doença foi de 9,9 meses, em comparação com 8,4 meses). Nos doentes que receberam o Erbitux em associação com quimioterapia contendo oxaliplatina (FOLFOX), os doentes com tumores com *KRAS* de tipo selvagem viveram mais tempo sem progressão da doença comparativamente aos doentes tratados apenas com FOLFOX (12,0 meses em comparação com 5,8 meses, em média). No entanto, no terceiro estudo, os doentes com tumores com *KRAS* de tipo selvagem sobreviveram, globalmente, uma média de 16,3 meses quando o Erbitux foi associado ao tratamento com oxaliplatina similar ao FOLFOX, em comparação com 18,2 meses quando o tratamento com oxaliplatina foi utilizado isoladamente.
- no primeiro estudo em doentes que tinham sido submetidos anteriormente a tratamento com quimioterapia, as mutações do *RAS* não foram analisadas, embora nos outros dois estudos o tempo de progressão da doença tivesse sido mais longo nos doentes com *KRAS* de tipo selvagem quando o Erbitux foi adicionado ao seu tratamento. Nos doentes que não tinham respondido ao tratamento com oxaliplatina e irinotecano, o tempo médio sem progressão da doença com o Erbitux foi de 3,6 meses, comparativamente a 1,9 meses nos doentes que receberam unicamente a melhor terapêutica de suporte (o tratamento dos sintomas, mas não do próprio cancro). Nos doentes que não responderam ao tratamento com a oxaliplatina, o tempo médio sem que se verificasse a progressão da doença foi de 4 meses com a associação do Erbitux e do irinotecano, comparativamente a 2,6 meses com o irinotecano administrado isoladamente.

Nos cancros da cabeça e do pescoço localmente avançados, os doentes viveram mais tempo sem que se verificasse a progressão da doença quando o Erbitux foi associado a radioterapia (24,4 meses, em comparação com 14,9 meses, em média). No cancro metastático recorrente da cabeça e do pescoço, o tempo de sobrevivência foi maior quando o Erbitux foi adicionado a uma associação de medicamentos anticancro à base de platina (10,1 meses em comparação com 7,4 meses, em média).

Qual é o risco associado ao Erbitux?

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Erbitux (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são reações cutâneas como erupção cutânea, hipomagnesemia (baixos valores de magnésio no sangue), reações ligeiras ou moderadas associadas à perfusão (tais como febre, calafrios, tonturas

e dificuldades respiratórias), mucosite (inflamação do revestimento da boca) e o aumento dos níveis de algumas enzimas hepáticas. Foram observadas reações cutâneas em mais de 80 % dos doentes. Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente ao Erbitux, consulte o Folheto Informativo.

O uso do Erbitux é contraindicado em associação com quimioterapia contendo oxaliplatina em doentes com cancro colorretal metastático com tumores com mutação *RAS* ou em doentes nos quais se desconhece o estado de *RAS* do tumor. Para a lista completa de restrições de utilização, consulte o Folheto Informativo.

O Erbitux pode estar associado a reações graves durante a perfusão, pelo que os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração do medicamento.

Por que foi aprovado o Erbitux?

O CHMP concluiu que os benefícios do Erbitux são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento.

Outras informações sobre o Erbitux

Em 29 de junho de 2004, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Erbitux.

O EPAR completo sobre o Erbitux pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Para mais informações sobre o tratamento com o Erbitux, leia o Folheto Informativo (também parte do EPAR) ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

Este resumo foi atualizado pela última vez em 12-2013.