

Nota Técnica 242175

Data de conclusão: 23/07/2024 12:59:57

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana.

Tecnologia 242175

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna de 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: CETUXIMABE

Via de administração: IV

Posologia: cetuximabe 5 mg/ml (frasco 100ml), aplicar 734 mg, a cada 14 dias em Serviço de Oncologia. Uso contínuo.

Uso contínuo? -

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 sabe

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) para o tratamento do câncer CCR metastático [\(8\)](#). Ademais, há possibilidade de cuidados exclusivos. 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: CETUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CETUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CETUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cetuximabe 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 bevacizumabe e o panitumumabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se à redução do crescimento tumoral e à indução de apoptose nas células cancerígenas [\(11,12\)](#).

O estudo randomizado de Cutsem e colaboradores (CRYSTAL study), de fase III, multicêntrico, aberto, avaliou o benefício da adição do cetuximabe ao esquema de tratamento com FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) como primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, evidenciando discreto aumento na sobrevida livre de progressão (SLP) (8,9% vs. 8,0%; P=0,048), mas sem ganho na sobrevida global (SG) (19,9% vs. 18,6%; P=0,31) [\(13\)](#). Em análise retrospectiva dos dados, a adição do cetuximabe acarretou um ganho maior na SLP de 11,4 meses vs. 8,4 meses (P<0,001), na SG (28,4 vs. 20,2 meses; P=0,0024) e resposta objetiva (66,3% vs. 38,6%; P<0,001) em pacientes que expressavam a variante selvagem do gene KRAS [\(14\)](#). No entanto, vale ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes.

O estudo OPUS [\(15\)](#), randomizado, multicêntrico e de fase II, comparou a adição de cetuximabe a FOLFOX4 (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina) (N=61) ao grupo que recebeu o esquema FOLFOX4 isoladamente (N=73), como primeira linha de tratamento. Foi evidenciado aumento na taxa de resposta (61% vs. 37%; P=0,011), discreto aumento na sobrevida livre de progressão (8,3% vs. 7,2%; P=0,0064), mas sem ganho na sobrevida global (22,8% vs. 18,5%; P=0,39) em pacientes que expressavam a variante selvagem do gene KRAS. Os eventos adversos mais comuns, graus 3 e 4, foram neutropenia (30% vs. 34%), rash cutâneo (11% vs. 0,6%) e diarreia (8% vs. 7%) para os grupos de pacientes tratados com cetuximabe em associação ao FOLFOX4 (cetuximabe+FOLFOX4) e pacientes tratados com FOLFOX4 apenas, respectivamente. No grupo tratado com a associação (cetuximabe+FOLFOX4) foi observada a descontinuação do tratamento com cetuximabe em 23% dos pacientes, 30% interromperam a quimioterapia e 9% interromperam o tratamento com ambos devido aos eventos adversos. No grupo do FOLFOX4, apenas 25% dos pacientes descontinuaram a quimioterapia. Cabe ressaltar que estudos de fase II avaliam segurança a curto prazo, onde também foi incluído um número pequeno de pacientes na subpopulação KRAS selvagem.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ26 CT FA VD TRANS		R\$ 4.687,36	R\$ 121.871,36

X 100 ML

CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ78	R\$ 937,48	R\$ 73.123,44
	CT FA VD TRANS		
	X 20 ML		

Total: R\$ 194.994,80

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O cetuximabe é produzido pela empresa Merck S/A sob o nome comercial Erbitux® na forma farmacêutica de solução injetável. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2023 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo anual do tratamento.

Em avaliação de custo-efetividade da CONITEC, a adição de cetuximabe 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. Contudo, as evidências científicas incluídas foram consideradas de baixa qualidade metodológica. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação preliminar de não incorporação no SUS [\(7\)](#). Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer Colorretal, menciona-se que o uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em terceira linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS negativa (selvagem) [\(8\)](#).

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda o uso do cetuximabe no tratamento associado à quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI). Essa entidade avaliou que o cetuximabe associado ao FOLFIRI, quando comparado ao esquema FOLFIRI isoladamente, gerou uma RCEI “abaixo de £50.000 por QALY”. Porém, é importante constar que essa análise e a consequente incorporação ocorreram apenas após acordo de comercialização específico que incluía redução de preço do fármaco - os valores exatos das RCEI calculadas não são informados no parecer público para evitar o cálculo do desconto associado ao esquema de acesso do paciente e ao contrato de acesso comercial [\(16\)](#).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, não recomenda financiamento para cetuximabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma colorretal metastático irresssecável de tipo selvagem K-RAS [\(17\)](#). Essa recomendação foi feita devido ao grau de incerteza do benefício clínico da adição de cetuximabe ao tratamento com FOLFIRI quando comparado com bevacizumabe em associação com FOLFIRI. Além disso, a tecnologia não foi considerada custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ganho marginal (cerca de 2 meses) sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia isolada para os pacientes sem mutação no gene KRAS (KRAS selvagem), porém sem benefícios em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os resultados apresentados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia, com evidências limitadas e altas taxas de eventos adversos graves. Os estudos demonstraram ganho marginal na sobrevida livre de progressão e não demonstraram ganho na sobrevida global.

Adicionalmente cabem considerações sobre a custo-efetividade da tecnologia. Sistemas públicos de países com maior renda que o Brasil não recomendam a sua incorporação ou a condicionam a redução de preço. A tecnologia foi avaliada pela CONITEC em três contextos diferentes e em todas situações a recomendação final foi de não incorporação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. maio de 2021;71(3):209–49.

2. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

3. Overman, MJ. Overview of the management of primary colon cancer - UpToDate [Internet]. 2023 [citado 29 de março de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer?search=colon%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H17948781

4. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. outubro de 2006;13(10):1271–80.

5. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. março de 2007;11(12):1–128, iii–iv.

6. 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. *Health Technol Assess Winch Engl*. abril de 2013;17(14):1–237.

7. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto

- [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html.
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS. [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_cetuximabe_colorretal_final.pdf
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados à quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220720_relatorio_anticorpos-monoclonais_cancer-colorretal_754_2022.pdf
11. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy*. junho de 2008;28(6):742–54.
12. Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: the role of vascular endothelial growth factor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de abril de 2006;24(12):1957; author reply 1957-1958.
13. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 de abril de 2009;360(14):1408–17.
14. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de maio de 2011;29(15):2011–9.
15. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. julho de 2011;22(7):1535–46.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Guidance [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness>
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. 2012. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erbitux-mcrc-fn-rec.pdf>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme breve laudo médico, trata-se de paciente portadora de adenocarcinoma de cólon, KRAS selvagem, com metástases hepáticas e pulmonares. Realizou colectomia derivativa. Está em uso do protocolo FOLFOX como quimioterapia paliativa desde 03/07/2023 e pleiteia a associação de cetuximabe a este protocolo.

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens no mundo e o

segundo em mulheres (1). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram cerca de 40 mil novos casos (2). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de CCR, sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres.

O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado através da colonoscopia e a avaliação de extensão da doença (também denominado estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem, tais como tomografia e raio-x. Através dessa avaliação podemos classificar a extensão da doença. Por vezes temos lesões localizadas apenas no cólon, que são passíveis de tratamento com intenção curativa através de ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de uma ressecção de linfonodos localizados nas proximidades do intestino. Na presença de linfonodos comprometidos por células malignas a doença já está associada a pior prognóstico, porém este ainda é melhor em comparação com a doença metastática, a qual traduz a presença de lesões em outros órgãos como pulmão e fígado (3).

Como dito acima, o tratamento para a doença localizada pode consistir apenas de cirurgia, porém na presença de comprometimento linfonodal está indicado o tratamento com quimioterapia adjuvante. Para a doença localizada no reto pode se fazer uso dessa terapia em regime neoadjuvante, ou seja, antes da realização da cirurgia. Essa alternativa é colocada em prática com a intenção de diminuir as sequelas da cirurgia no reto e evitar a confecção de colostomia (3).

No entanto, aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (5). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (6). O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (5,6).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para pacientes com CCR metastático, está indicada a quimioterapia paliativa (7). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, para a quimioterapia de primeira linha recomenda-se esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano, adaptado conforme características do paciente e protocolos terapêuticos institucionais.