Nota Técnica 297911

Data de conclusão: 07/01/2025 10:30:20

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canguçu/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 Pelotas.

Tecnologia 297911

CID: C18.7 - Neoplasia maligna do cólon sigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon sigmóide.

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 500mg/m², uso contínuo. Aplicar 935 (2 frascos de 100ml - 5mg/ml) intravenoso a cada 14 dias, por prazo indeterminado.

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

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 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 epide?rmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Por esse motivo, o cetuximabe, o bevacizumabe e o panitumumabe, são classificados como anticorpos anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se à redução do crescimento tumoral e à indução de apoptose nas células cancerígenas (10,11,12).

O estudo randomizado de Cutsem e colaboradores (CRYSTAL study), de fase 3, 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 2, 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 INJ52 CT FA VD TRANS X 100 ML	R$ 4.687,36	R$ 243.742,72

* 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*(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 fevereiro de 2024 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 (10). 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) (12).

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 (19).

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 irressecável de tipo selvagem KRAS (20). 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) em sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia isolada para os pacientes sem mutação no gene KRAS (KRAS selvagem), sem benefícios em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A tecnologia pleiteada, na situação clínica do caso em tela, carece de evidências de alta qualidade de benefício em sobrevida global. Mesmo em termos de sobrevida livre de doença, os ganhos são marginais. Além disso, está associada a elevada incidência de reações adversas graves. Tais limitações são condizentes com as repetidas avaliações da Conitec com recomendações desfavoráveis até então.
Adicionalmente, o medicamento pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo, portanto, mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do medicamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço.
Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública, mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda 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. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1.
3. ZEINEDDINE, Fadl A. et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. Npj Precision Oncology, v. 7, n. 1, p. 16, 2023.
4. 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
5.. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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.
13. LI, Rong et al. Chemotherapeutic effectiveness of combining cetuximab for metastatic colorectal cancer treatment: A system review and meta-analysis. Frontiers in Oncology, v. 10, p. 868, 2020.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. 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: A parte autora apresenta laudo médico descrevendo diagnóstico de Neoplasia de Cólon Sigmoide, de estágio clínico IV, por múltiplas metástases hepáticas (CID C18.1) desde julho de 2023. Apresenta ausência de mutações para os genes KRAS, NRAS e BRAF (Evento 1, INIC1, Página 2). Encontra-se em poliquimioterapia, e não vem respondendo ao tratamento (Evento 1, INIC1, Página 2). Neste contexto, pleiteia combinação de cetuximabe ao tratamento paliativo.

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 por meio de 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. Por vezes temos lesões localizadas apenas no cólon, que são passíveis de tratamento com intenção curativa com a 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 terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o 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 caracteri?sticas do paciente e protocolos terape?uticos institucionais.