Nota Técnica 315569

Data de conclusão: 21/02/2025 02:11:43

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Igrejinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 315569-A

CID: C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon não especificado

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: EV

Posologia: Cetuximabe 5 mg/ml, uso contínuo. Aplicar 500 mg/m2 EV, a cada duas semanas. Encorafenibe 75 mg, uso contínuo. Tomar 300 mg (4 cp) VO ao dia.

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: re-exposição aos tratamentos já utilizados é uma opção para o tratamento do câncer CCR metastático (8). Ademais, há possibilidade de cuidados paliativos 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 encorafenibe é um inibidor competitivo de ATP da proteína quinase BRAF que suprime a via MAPK. As mutações BRAF resultam na ativação constitutiva da via BRAF (que pode estimular o crescimento do tumor) e a inibição dessa mutação inibe o crescimento de células tumorais (9).
Por sua vez, 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, 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.
O estudo pivotal que embasa o uso da associação pleiteada entitula-se BEACON CRC; trata-se de ensaio clínico aberto, de fase 3, que que incluiu pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E que apresentaram progressão da doença após um ou dois esquemas de tratamento anteriores (10). No total, 655 pacientes foram randomizados para três braços: encorafenibe, binimetinibe e cetuximabe (grupo de terapia tripla); encorafenibe e cetuximabe (grupo de terapia de dupla); ou grupo controle que consistia na escolha dos investigadores entre cetuximabe e irinotecano ou cetuximabe e FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracil e irinotecano). Resultados atualizados de seguimento foram publicados após acompanhamento médio para sobrevida de 12,8 meses (11). Nessa análise, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,5 meses (IC95% de 4,2 a 5,4) no grupo de terapia tripla; 4,3 meses (IC95% de 4,1 a 5,4) no grupo terapia dupla; e 1,5 meses (IC95% de 1,5 a 1,9) no grupo controle. A sobrevida global mediana para a combinação tripla foi de 9,3 meses (IC95% de 8,2 a 10,8); na combinação dupla de 9,3 meses (IC95% de 8,0 a 11,3); e no grupo controle de 5,9 meses (IC95% de 5,1 a 7,1). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 58% dos pacientes no grupo de terapia tripla, em 50% no grupo de terapia dupla e em 61% no grupo de controle.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ26 CT FA VD TRANS X 100 ML		R$ 4.898,29	R$ 127.355,54
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ104 CT FA VD TRANS X 20 ML		R$ 979,67	R$ 101.885,68
ENCORAFENIBE	75 MG CAP DURA35		R$ 7.131,53	R$ 249.603,55

CT BL AL AL X 42

Total: R$ 478.844,77

* 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.
Em consulta a tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em janeiro de 2025, e considerando o preço máximo de venda ao governo (PMVG) para o tratamento proposto e a prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram encontradas avaliações econômicas para essa tecnologia no cenário nacional.
O National Institute for Health and Care Excellence, da Inglaterra, publicou em janeiro de 2021 recomendação sobre o uso de encorafenibe associado a cetuximabe em pacientes com CCRm e tratamento(s) prévio(s) (12), considerando como evidência clínica o estudo previamente descrito. Na análise econômica, o comitê responsável apontou o elevado nível de incerteza quanto aos pressupostos clínicos e de modelização. Considerando acordos comerciais confidenciais de preço, e ainda que o tratamento preencheria critérios para ser considerado um tratamento de fim de vida que prolonga a vida, e também critérios de tecnologia inovadora, o comitê considerou que o uso dos fármacos poderia ser considerado custo-efetivo naquele sistema. Ressalta-se que os acordos de acesso comercial para encorafenibe e cetuximabe incluem um desconto confidencial e, por isso, nenhum dos resultados da relação de custo-efetividade incremental foi publicado.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health publicou em julho de 2021 uma recomendação sobre o uso de encorafenibe, em associação com cetuximabe, para tratamento de pacientes com CCRm metastático e tratamentos prévios (13). O relatório recomenda o uso do esquema terapêutico, para determinados critérios clínicos, apenas se houver redução substancial de preço do fármaco. O relatório descreve que o encorafenibe não é considerado custo-efetivo numa disposição a pagar de 50.000 dólares por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para a população indicada, em relação às alternativas atualmente reembolsadas, e que as evidências econômicas sugerem que é necessária uma redução de 99% no preço do encorafenibe e de 60% no preço do cetuximabe para garantir que o tratamento seja custo-efetivo para aquele sistema. Ainda, com base nos preços publicados, estima-se que o impacto orçamentário de três anos do fármaco (quando utilizado em combinação com o cetuximabe) seria de pelo menos 113 milhões de dólares.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em cerca de 3 meses em comparação ao tratamento controle do estudo.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do esquema terapêutico pleiteado baseia-se em um único estudo clínico, que demonstrou benefício marginal de sobrevida em relação ao grupo controle de cerca de 3 meses.
Além deste benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais 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 tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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 – Câncer de Cólon e Reto [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf
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. DRUGBANK, DB11718. Encorafenib [Internet]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB11718
10.Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 24 de outubro de 2019;381(17):1632–43.
11.Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de fevereiro de 2021;39(4):273–84.
12.Overview | Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 jan [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta668
13.Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation - Encorafenib [Internet]. [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0233%20Braftovi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.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 (Evento 1 - LAUDO5) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de cólon (CID10: 18.9) em estádio clínico IV. Realizou colectomia em maio de 2022 para tratamento de lesão primária. Foi tratada com nordicFLOX (protocolo que combina oxaliplatina com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorina) de junho de 2022 até março de 2023, quando trocou seu tratamento para capecitabina para melhor tolerância, utilizando-o até dezembro de 2023 quando apresentou progressão de doença. Foi então tratada com irinotecano de janeiro a junho de 2024, quando, novamente apresentou progressão de doença Iniciou, então, re-exposição a nordicFLOX, porém consta em laudo nova progressão a esse tratamento. Em avaliação molecular não apresentava mutação nos genes KRAS ou NRAS, porém apresenta mutação V600E no gene BRAF. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com cetuximabe e encorafenibe.
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). O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado através da colonoscopia, e a avaliação de extensão da doença (também denominada estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica ou associação com

exames de imagem. Por meio 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 (presença de lesões em outros órgãos, como pulmão e fígado) (3).
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 (CCRm) (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 CCRm 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.

Tecnologia 315569-B

CID: C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Diagnóstico: neoplasia maligna do cólon não especificado

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: ENCORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Cetuximabe 5 mg/ml, uso contínuo. Aplicar 500 mg/m2 EV, a cada duas semanas. Encorafenibe 75 mg, uso contínuo. Tomar 300 mg (4 cp) VO ao dia.

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: ENCORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: re-exposição aos tratamentos já utilizados é uma opção para o tratamento do câncer CCR metastático (8). Ademais, há possibilidade de cuidados paliativos 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: ENCORAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O encorafenibe é um inibidor competitivo de ATP da proteína quinase BRAF que suprime a via MAPK. As mutações BRAF resultam na ativação constitutiva da via BRAF (que pode estimular o crescimento do tumor) e a inibição dessa mutação inibe o crescimento de células tumorais (9).
Por sua vez, 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, 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.
O estudo pivotal que embasa o uso da associação pleiteada entitula-se BEACON CRC; trata-se de ensaio clínico aberto, de fase 3, que que incluiu pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E que apresentaram progressão da doença após um ou dois esquemas de tratamento anteriores (10). No total, 655 pacientes foram randomizados para três braços: encorafenibe, binimetinibe e cetuximabe (grupo de terapia tripla); encorafenibe e cetuximabe (grupo de terapia de dupla); ou grupo controle que consistia na escolha dos investigadores entre cetuximabe e irinotecano ou cetuximabe e FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracil e irinotecano). Resultados atualizados de seguimento foram publicados após acompanhamento médio para sobrevida de 12,8 meses (11). Nessa análise, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,5 meses (IC95% de 4,2 a 5,4) no grupo de terapia tripla; 4,3 meses (IC95% de 4,1 a 5,4) no grupo terapia dupla; e 1,5 meses (IC95% de 1,5 a 1,9) no grupo controle. A sobrevida global mediana para a combinação tripla foi de 9,3 meses (IC95% de 8,2 a 10,8); na combinação dupla de 9,3 meses (IC95% de 8,0 a 11,3); e no grupo controle de 5,9 meses (IC95% de 5,1 a 7,1). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 58% dos pacientes no grupo de terapia tripla, em 50% no grupo de terapia dupla e em 61% no grupo de controle.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ26 CT FA VD TRANS X 100 ML		R$ 4.898,29	R$ 127.355,54
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ104 CT FA VD TRANS X 20 ML		R$ 979,67	R$ 101.885,68
ENCORAFENIBE	75 MG CAP DURA35 CT BL AL AL X 42		R$ 7.131,53	R$ 249.603,55
Total:	R$ 478.844,77			

* 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.
Em consulta a tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em janeiro de 2025, e considerando o preço máximo de venda ao governo (PMVG) para o tratamento proposto e a prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
Não foram encontradas avaliações econômicas para essa tecnologia no cenário nacional.
O National Institute for Health and Care Excellence, da Inglaterra, publicou em janeiro de 2021 recomendação sobre o uso de encorafenibe associado a cetuximabe em pacientes com CCRm e tratamento(s) prévio(s) (12), considerando como evidência clínica o estudo previamente descrito. Na análise econômica, o comitê responsável apontou o elevado nível de incerteza quanto aos pressupostos clínicos e de modelização. Considerando acordos comerciais confidenciais de preço, e ainda que o tratamento preencheria critérios para ser considerado um tratamento de fim de vida que prolonga a vida, e também critérios de tecnologia inovadora, o comitê considerou que o uso dos fármacos poderia ser considerado custo-efetivo naquele sistema. Ressalta-se que os acordos de acesso comercial para encorafenibe e cetuximabe incluem um desconto confidencial e, por isso, nenhum dos resultados da relação de custo-efetividade incremental foi publicado.
A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health publicou em julho de 2021 uma recomendação sobre o uso de encorafenibe, em associação com cetuximabe, para tratamento de pacientes com CCRm metastático e tratamentos prévios (13). O relatório recomenda o uso do esquema terapêutico, para determinados critérios clínicos, apenas se houver redução substancial de preço do fármaco. O relatório descreve que o encorafenibe não é considerado custo-efetivo numa disposição a pagar de 50.000 dólares por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) para a população indicada, em relação às alternativas atualmente reembolsadas, e que as evidências econômicas sugerem que é necessária uma redução de 99% no preço do encorafenibe e de 60% no preço do cetuximabe para garantir que o tratamento seja custo-efetivo para aquele sistema. Ainda, com base nos preços publicados, estima-se que o impacto orçamentário de três anos do fármaco (quando utilizado em combinação com o cetuximabe) seria de pelo menos 113 milhões de dólares.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global em cerca de 3 meses em comparação ao tratamento controle do estudo.

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

Conclusão

Tecnologia: ENCORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do esquema terapêutico pleiteado baseia-se em um único estudo clínico, que demonstrou benefício marginal de sobrevida em relação ao grupo controle de cerca de 3 meses.
Além deste benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o

benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais 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 tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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 – Câncer de Cólon e Reto [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/ddt_colorretal__26092014.pdf
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.g

ov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf
9. DRUGBANK, DB11718. Encorafenib [Internet]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB11718
10.Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 24 de outubro de 2019;381(17):1632–43.
11.Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de fevereiro de 2021;39(4):273–84.
12.Overview | Encorafenib plus cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 jan [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta668
13.Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation - Encorafenib [Internet]. [citado 23 de outubro de 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0233%20Braftovi%20-%20CADTH%20Final%20Rec.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 (Evento 1 - LAUDO5) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de cólon (CID10: 18.9) em estádio clínico IV. Realizou colectomia em maio de 2022 para tratamento de lesão primária. Foi tratada com nordicFLOX (protocolo que combina oxaliplatina com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorina) de junho de 2022 até março de 2023, quando trocou seu tratamento para capecitabina para melhor tolerância, utilizando-o até dezembro de 2023 quando apresentou progressão de doença. Foi então tratada com irinotecano de janeiro a junho de 2024, quando, novamente apresentou progressão de doença Iniciou, então, re-exposição a nordicFLOX, porém consta em laudo nova progressão a esse tratamento. Em avaliação molecular não apresentava mutação nos genes KRAS ou NRAS, porém apresenta mutação V600E no gene BRAF. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com cetuximabe e encorafenibe.
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). O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado através da colonoscopia, e a avaliação de extensão da doença (também denominada estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica ou associação com exames de imagem. Por meio 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 (presença de lesões em outros órgãos, como pulmão e fígado) (3).
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 (CCRm) (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 CCRm 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.