Nota Técnica 363492

Data de conclusão: 14/06/2025 16:01:01

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 363492-A

CID: C20 - Neoplasia maligna do reto

Diagnóstico: Neoplasia maligna de localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo

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: PANITUMUMABE

Via de administração: EV

Posologia: panitumumabe 480 mg, via endovenosa, a cada 14 dias por até progressão de doença ou toxicidade.

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: PANITUMUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia sem adição de anti-EGFR. o Sistema U?nico de Sau?de (SUS) disponibiliza o tratamento quimiotera?pico 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 (9). 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: PANITUMUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PANITUMUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PANITUMUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O panitumumabe 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 cetuximabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose nas células cancerígenas (10).
Uma metanálise que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança do panitumumabe em pacientes com mCCR como segunda linha de tratamento incluiu 7 ensaios clínicos randomizados, avaliados como estudos de moderada e alta qualidade metodológica (11). Quando avaliados os resultados dos estudos que compararam o uso do referido fármaco à quimioterapia a base de irinotecano, a exemplo do esquema FOLFIRI, utilizado previamente pela parte, não foi observado benefício no uso do panitumumabe para os desfechos sobrevida livre de progressão ou sobrevida global (Razão de Chances/RC 0,91 IC95% 0,68-1,22; RC 0,93 IC95% 0,79-1,09, respectivamente). Tampouco foi observado benefício quando comparado o panitumumabe à outros esquemas terapêuticos, incluindo bevacizumabe ou cetuximabe para os mesmos desfechos (RC 078 IC95% 0,62-1,24; RC 1,01 IC95% 0,81-1,27, respectivamente), embora tenha sido observada diferença no que se refere ao desfecho de resposta objetiva ao tratamento, comumente aferido pelo tamanho e quantidade das metástases antes e após o tratamento (RC 3,71 IC95% 1,34-10,31).
Considerando o exposto, apresenta-se os resultados de um dos ensaios clínicos de fase III contemplados pela metanálise supracitada e citados pelo médico assistente nos laudos juntados aos autos, que avaliou o uso do panitumumabe associado ao protocolo FOLFIRI (fluorouracil, leucovorina e irinotecano) versus o uso isolado do FOLFIRI no tratamento de segunda linha no mCCR (12). Foram incluídos 1186 pacientes, sendo que 1083 tinham informações quanto às características moleculares do tumor e permitiram a análise de subgrupo daqueles indivíduos com mCCR de característica molecular natural, ou selvagem, como é o caso em tela. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 63,5 semanas. Ao final do seguimento, o benefício conferido pela adição do panitumumabe ao esquema FOLFIRI, quando avaliada a sobrevida livre de progressão, foi discreto e observado apenas entre aqueles com subtipo selvagem (Razão de Riscos/HR 0,82 IC95% 0,69-0,97; P=0,023). Contudo, não foi observado benefício neste grupo se considerado o desfecho sobrevida global (HR 0,92 IC95% 0,78-1,10; P=0,37). Quanto à segurança, a incidência de eventos adversos foi de 68% (6 eventos fatais) versus 43% (4 eventos fatais) naqueles com tipo selvagem e que receberam panitumumabe e FOLFIRI e naqueles que receberam apenas FOLFIRI,

respectivamente, sendo as reações cutâneas à aplicação e neutropenia os eventos mais frequentes (13).

No estrato de pacientes com KRAS de tipo selvagem, panitumumab-FOLFOX4 melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com FOLFOX4 isolado [mediana de SLP de 9,6 versus 8,0 meses, respectivamente; hazard ratio (HR) 0,80; intervalos de confiança de 95% (IC 95%) de 0,66 a 0,97]. Na análise inicial, com 68% de eventos, não havia sido identificada diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (SG). No entanto, posteriormente foi realizada uma análise exploratória da sobrevida atualizada (80% de eventos), que demonstrou mediana de 23,8 meses (IC 95% de 20,0 a 27,7 meses) para panitumumab–FOLFOX4 versus 19,4 meses (IC 95% de 17,4 a 22,6 meses) para FOLFOX4 isoladamente (HR de 0,83; IC 95% de 0,70 a 0,98) (14).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PANITUMUMABE	20 MG/ML SOL13 DIL INFUS CT FA VD TRANS X 20 ML		R$ 6.522,29	R$ 84.789,77
PANITUMUMABE	20 MG/ML SOL13 DIL INFUS CT FA VD TRANS X 5 ML		R$ 1.630,57	R$ 21.197,41
TOTAL	R$ 105.987,18			

* 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 panitumumabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil LTDA sob o nome comercial Vectibix® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 20 mg/ml, disponível em frascos de 20 ml ou 5 ml. A partir de consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em maio de 2025 e de prescrição médica, elaborou-se a tabela acima.

Não foram identificados estudos de custo-efetividade que avaliem o uso de panitumumabe como tratamento de segunda ou terceira linha em pacientes com câncer colorretal metastático. A CONITEC realizou avaliação do uso de panitumumabe em primeira linha para CCRm emitindo recomendação final de não incorporação. A adição de panitumumabe à quimioterapia de primeira linha em pacientes com CCRm foi associada a RCEI de R$ 145.479,00 por QALY quando comparado à quimioterapia isolada (8). Para essa avaliação foram selecionadas cinco revisões sistemáticas: apenas uma delas teve qualidade metodológica considerada alta, outras três foram avaliadas como de baixa qualidade e a última teve sua qualidade avaliada como criticamente baixa.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do Reino Unido, avaliou conjuntamente o uso de cetuximabe e panitumumabe para CCRm não tratado anteriormente (15). Ambos os medicamentos foram recomendados apenas mediante acordo com desconto acordado no esquema de acesso do paciente (para panitumumabe) ou acordo de acesso comercial (para cetuximabe). O comitê concluiu que as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) para essas tecnologias estariam abaixo de £50.000 por ano de vida ajustado à qualidade (QALY) ganho, porém as RCEI exatas não são descritas no relatório para evitar o cálculo do desconto do custo da medicação fornecido.
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicou avaliação sobre uso de panitumumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm com tumores primários do lado esquerdo que expressam RAS de tipo selvagem, com parecer final de não recomendação de financiamento (16). Embora caiba considerar que a avaliação de evidências considerou comparação com uso de bevacizumabe, estimando que não se poderia afirmar superioridade do panitumumabe sobre este, na avaliação de custo-efetividade o comitê relatou que panitumumabe tampouco poderia ser considerado custo-efetivo na comparação com FOLXFOX para pacientes não elegíveis à bevacizumabe.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para pacientes com status KRAS selvagem existe ganho de cerca de 1,5 mês em sobrevida livre de progressão e estimativa de ganho de cerca de 3 a 4 meses em sobrevida global com o tratamento com panitumumabe em relação ao tratamento com quimioterapia isolada.

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

Conclusão

Tecnologia: PANITUMUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis na literatura para indicação de panitumumabe no cenário clínico de pacientes com câncer colorretal metastático com status KRAS selvagem são provenientes de análises post hoc de um único ensaio clínico aberto e apontam para moderada magnitude de efeito (3 a 4 meses de sobrevida global).
Entretanto, como principais justificativas para um parecer desfavorável, cabem considerações de custo e custo-efetividade. A análise econômica realizada pela CONITEC resultou em perfil de custo-efetividade desfavorável para a intervenção proposta, conclusão alinhada a avaliações de outras agências internacionais. 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. 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
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: 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
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. 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.
11. Duan KF, Wang H. The efficacy of panitumumab in refractory metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2019;24(4):1457–63.
12. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. janeiro de 2014;25(1):107–16.
13. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de novembro de 2010;28(31):4706–13.

14. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. julho de 2014;25(7):1346–55.
15. 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
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vectibix for Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/vectibix-mcrc-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED5, Página 1) a parte autora é portadora de adenocarcinoma de reto moderadamente diferenciado, com diagnóstico em agosto de 2020 e histórico de amputação abdominoperineal do reto com colostomia, seguida de tratamento com quimioterapia adjuvante. Em abril de 2022, evoluiu com recidiva da doença, apresentando nódulos peritoneais e pulmonares sugestivos de metástases, caracterizando doença em estádio IV. Diante desse cenário, foram instituídos dois esquemas de tratamento quimioterápico, o protocolo XELOX (capecitabina e oxaliplatina) e o protocolo FOLFIRI (irinotecano, leucovorin e 5-fluorouracil). Em avaliação molecular não apresentava mutações nos genes KRAS, NRAS ou BRAF. Neste contexto, pleiteia o tratamento com cetuximabe.
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 (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. 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.

Tecnologia 363492-B

CID: C20 - Neoplasia maligna do reto

Diagnóstico: Neoplasia maligna de localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo.

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 900 mg, via endovenosa, uso contínuo até progressão da doença ou toxicidade.

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: tratamento quimiotera?pico 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 (10). Ademais, há possibilidade de cuidados exclusivos.

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, 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 principal estudo a avaliar cetuximabe como tratamento de 2ª linha para câncer colorretal metastático é o estudo randomizado, multicêntrico e de fase 3 denominado EPIC, que avaliou a adição de cetuximabe (400 mg/m² no dia 1 seguido de 250 mg/m² por semana) a irinotecano (350 mg/m2 a cada 3 semanas) em comparação a irinotecano em monoterapia (350 mg/m2 a cada 3 semanas) em 1.298 pacientes previamente tratados com FOLFOX (5-fluorouracil/5-FU

+ leucovorin + oxaliplatina) (13). A adição de cetuximabe ao irinotecano melhorou significativamente a mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) [4,0 vs. 2,6 meses; Hazard Ratio (HR) de 0,692; intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,617 a 0,776; P=0,0001]. No entanto, não houve melhora significativa na mediana da sobrevida global (SG) (10,7 vs. 10,0 meses; HR de 0,975; IC95% de 0,0854 a 1,114; P=0,71). Estes dados de sobrevida devem ser avaliados com cautela, em decorrência da grande quantidade de crossover após o estudo, uma vez que 46,9% dos pacientes designados para o braço do irinotecano em monoterapia passaram a receber cetuximabe pós-estudo (87,2% deles, em combinação com irinotecano). Também neste estudo, não é realizada análise do status do gene RAS. No grupo tratado com cetuximabe foi observado maior incidência de eventos adversos graus 3 e 4 (62,1% vs. 42,6%), assim como maior taxa de descontinuação da terapia relacionada à toxicidade (6,5% vs. 4,8%) e hospitalizações por toxicidades gastrointestinais (15,4% vs 12,6%) e hematológicas (9,7% vs 7,9%).

Também o estudo ITACa (considerado um “estudo de estratégia” por avaliar diferentes sequências de tratamento) traz dados sobre efeito da adição de cetuximabe no tratamento de segunda linha (14). No subestudo comparando adição de cetuximabe à quimioterapia em pacientes com RAS selvagem, não houve diferença de SLP entre os grupos: 3,4 meses para o braço de quimioterapia (IC95% de 2,3 a 4,6) e 6,2 meses para o braço de quimioterapia em associação com cetuximabe (IC95% de 4,3 a 7,8), com um HR de 0,64 (IC95% de 0,35 a 1,16, P=0,144). A SG mediana também não apresentou diferença entre grupos, sendo de 9,3 meses (IC95% de 3,8 a 12,0) e de 11,1 meses (IC95% 5,9 a 14,4) nos braços de quimioterapia e de quimioterapia mais cetuximabe, respectivamente, com um HR de 1,30 (IC95% de 0,70 a 2,44, P=0,402). É importante ressaltar, no entanto, que a pequena população dos estudos de segunda linha não permite inferir conclusões definitivas.

Finalmente, o estudo NCIC CTG CO.17 também avaliou pacientes com câncer colorretal metastático e tratamentos prévios; no entanto, esse deve ser considerado principalmente como um estudo de terceira linha (situação da parte autora) ou mais, porque 96-98% dos participantes haviam recebido irinotecano e oxaliplatina previamente, e quase metade dos participantes recebeu quatro ou mais regimes de quimioterapia antes do ingresso no estudo (15). O tratamento com cetuximabe foi associado a uma melhora significativa na SG (HR de 0,77; IC95% de 0,64 a 0,92) e na SLP (HR de 0,68; IC95% 0,57 a 0,80) em comparação com o grupo de cuidados de suporte. A sobrevida global mediana foi de 6,1 meses no grupo de cetuximabe e 4,6 meses no grupo designado para tratamento de suporte.

Cabe constar que outros estudos avaliaram cetuximabe como tratamento de primeira linha do câncer colorretal, mas a extrapolação dos dados destes estudos para um outro contexto clínico é limitada. O principal estudo que abordou esse cenário clínico foi o ensaio clínico randomizado CRYSTAL, de fase 3, multicêntrico, aberto, que avaliou o benefício da adição do cetuximabe ao esquema de tratamento FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) como primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático (16). Como resultados da análise de 1.198 pacientes randomizados, evidenciou-se discreto aumento na SLP (8,9% vs. 8,0%; P=0,048), mas sem ganho na SG (19,9% vs. 18,6%; P=0,31). 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 RAS (17). No entanto, vale ressaltar que estes dados se referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes..

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual

CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ53 CT FA VD TRANS X 100 ML	R$ 5.025,63	R$ 266.358,39

* 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 maio de 2025 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de 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 RAS negativa (selvagem) (7).
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 ganho”. 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 (18).
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 sem mutação no gene RAS (19). 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 de 1,5 mês de sobrevida global comparado ao tratamento de suporte

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: No cenário clínico em questão, de cetuximabe como terceira linha paliativa para câncer de colo retal metastático, um único estudo aponta benefício marginal em sobrevida geral, estimado em 1,5 mês, na comparação de cetuximabe com cuidados de suporte exclusivos.
Além do benefício muito limitado, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade 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 fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação em três cenários distintos de câncer colorretal e em todas oportunidades emitiu parecer de não incorporação.
Compreende-se o desejo da 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 às avaliações negativas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, mesmo que em cenários algo distintos, 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
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 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
9. 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
10. 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
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. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de maio de 2008;26(14):2311–9.
14. Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, et al. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. Sci Rep. 5 de setembro de 2017;7(1):10426.
15. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 15 de novembro de 2007;357(20):2040–8.
16. 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.
17. 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.
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: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED5, Página 1) a parte autora é portadora de adenocarcinoma de reto moderadamente diferenciado, com diagnóstico em agosto de 2020 e histórico de amputação abdominoperineal do reto com colostomia, seguida de tratamento com quimioterapia adjuvante. Em abril de 2022, evoluiu com recidiva da doença, apresentando nódulos peritoneais e pulmonares sugestivos de metástases, caracterizando doença em estádio IV. Diante desse cenário, foram instituídos dois esquemas de tratamento quimioterápico, o protocolo XELOX (capecitabina e oxaliplatina) e o protocolo FOLFIRI (irinotecano, leucovorin e 5-fluorouracil). Em avaliação molecular não apresentava mutações nos genes KRAS, NRAS ou BRAF. Neste contexto, pleiteia o tratamento com cetuximabe.
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 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. 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.