

Nota Técnica 10500

Data de criação: 11/08/2020 11:19:35

Data de conclusão: 11/08/2020 11:27:46

Paciente

Idade:

61 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Morro Redondo/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna do cólon, não especificado.

CID:

C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

CETUXIMABE

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Cetuximabe 5 mg/ml solução injetável, em um frasco de 500mg/100mL e quatro frascos de 100 mg/20mL, sendo necessária uma dose de 900 mg (500 mg/m²), aplicado via endovenosa a

cada 14 dias, por tempo indeterminado.

Manter tratamento até progressão da doença ou intolerância do paciente.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer Colorretal do Ministério da Saúde, para CCR metastático há alternativas cirúrgicas, como ressecção de metástase hepática, bem como quimiorradioterapia, quimioterapia e radioterapia paliativas - com menções gerais ao cetuximabe, porém sem especificar recomendações precisas (7). Contudo, 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. Em princípio, 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) (6).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:
CETUXIMABE

Laboratório:
MERCK S/A

Marca Comercial:
Erbix®

Apresentação:
CETUXIMABE 5 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML / 5 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 100 ML

Preço de Fábrica:
-

Preço Máximo de Venda ao Governo:
4.636,45

Preço Máximo ao Consumidor:
-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:
CETUXIMABE

Dose Diária Recomendada:
900mg/dia(500 mg/m²)

Preço Máximo de Venda ao Governo:
-

Preço Máximo ao Consumidor:
-

Fonte do custo da tecnologia:
LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose (morte celular programada) das células cancerígenas (8,9).

O estudo OPUS, 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 (10). Cabe ressaltar que estudos de fase II avaliam segurança a curto prazo, onde também foi incluído um número pequeno de pacientes na subpopulação RAS selvagem. Outro estudo randomizado (CRYSTAL), de fase III, multicêntrico, aberto, 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, evidenciando discreto aumento na sobrevida livre de doença (8,9% vs. 8,0%; P=0,048), mas sem ganho na sobrevida global (19,9% vs. 18,6%; P=0,31) ao cetuximabe (11). Em análise retrospectiva dos dados, a adição do cetuximabe acarretou um ganho maior na sobrevida livre de progressão de 11,4 meses vs. 8,4 meses (P<0,001), na sobrevida global (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 (12,13). Cabe ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectivo post hoc de subpopulações de pacientes. Este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe e outras indústrias farmacêuticas.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Os resultados apresentados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia, com evidências limitadas e altas taxas de descontinuação dos pacientes tratados com cetuximabe (10-13). O estudo CRYSTAL apresentou melhores desfechos de eficácia na análise retrospectiva (11-13). Entretanto, análises retrospectivas são mais sujeitas à falhas quando comparadas com análises prospectivas e este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe.

Por fim, esta tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira designada para tomar estas decisões (CONITEC) com decisão de não incorporação para o perfil do paciente em tela. Naquele momento, foram avaliados aspectos técnicos e também econômicos desta decisão com ampla discussão com a sociedade. O medicamento apresenta um custo excessivo e seu

impacto orçamentário é elevado (6).

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>
2. 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. 2013;
3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.
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*. 2006; 13:1271-1280.
5. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN guidelines: colon cancer, version 3.2020. *Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(4):359–69.
6. 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
7. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. [Internet]. 2014. Report No.: PORTARIA No 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html.
8. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2008;28(6):742–54.

9. 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.* 2006;24(12):1957–1957.
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel 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.* julho de 2011;22(7):1535–46.
11. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, 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.
12. Van Cutsem E, Köhne C-H, 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.* 20 de maio de 2011;29(15):2011–9.
13. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1o de março de 2015;33(7):692–700.
14. Overview.Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.Guidance. NICE. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico em que consta diagnóstico de neoplasia maligna do cólon, estágio clínico IV, com metástase em fígado (gene RAS não mutado; KRAS e NRAS tipo selvagem). Está em tratamento com o esquema quimioterápico com a combinação de oxaliplatina, fluorouracil e ácido folínico (FOLFOX). A médica assistente refere que há critérios para associar o medicamento cetuximabe ao atual esquema quimioterápico, alegando aumento de taxa de resposta e sobrevida.

O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorrerá cerca de 40 mil novos casos (1). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de câncer colorretal (CCR), sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O fígado, como ocorrido no caso em tela, está entre os locais mais frequentemente

afetados por metástases desse tumor (2,3). 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 (3). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2).

Para o manejo de CCR com metástases hepáticas, diretrizes internacionais recomendam o uso de quimioterapia sistêmica FOLFIRI (ácido folínico + fluorouracil + irinotecano), FOLFOX (ácido folínico + oxaliplatina + fluorouracil), CAPEOX (capecitabina + oxaliplatina) ou FOLFOXIRI (ácido folínico + oxaliplatina + fluorouracil + irinotecano), associadas ou não a medicamentos imunobiológicos (5). Entre eles, destaca-se o bevacizumabe, o panitumumabe e o cetuximabe. Diante da progressão da doença depois da primeira linha de quimioterapia paliativa, recomenda-se a utilização de um esquema terapêutico diferente do utilizado anteriormente. No caso em tela, o demandante está em uso de FOLFOX.