

# Nota Técnica 24485

Data de criação: 30/12/2020 10:35:36

Data de conclusão: 30/12/2020 10:40:57

## Paciente

---

**Idade:**

67 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Tapes/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

5ª Vara Federal de Porto Alegre

## 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 5mg/ml solução injetável , sendo necessária uma dose de ataque de 610 mg (400 mg/m<sup>2</sup>) no ciclo um apenas. No ciclo dois em diante, uma dose de manutenção de 380mg

(250mg/m<sup>2</sup>), aplicado via endovenosa a cada sete dias, contínuo, por tempo indeterminado.

**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:**

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. 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).

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

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA. O medicamento proposto, na seção de Custos da Tecnologia, trata-se de Biossimilar.

---

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:**

Cetuximabe

**Laboratório:**

MERCK S/A

**Marca Comercial:**

Erbitux®

**Apresentação:**

Cetuximabe 5 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

772,74

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Cetuximabe

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**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:**

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 nas células cancerígenas (7,8).

O estudo EPIC, randomizado, multicêntrico e de fase III, avaliou a adição de cetuximabe (400 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por semana) a irinotecano (350 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) em comparação a irinotecano em monoterapia (350 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) como tratamento de 2<sup>a</sup> linha para câncer colorretal metastático em 1298 pacientes previamente tratados com FOLFOX (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina) (9). De acordo com os

resultados, a adição de cetuximabe ao irinotecano melhorou significativamente a mediana da SLP (4,0 vs 2,6 meses; HR, 0,692 [IC de 95%: 0,617-0,776]; P =0,0001). No entanto, não houve melhora significativa na mediana da SG (10,7 vs. 10,0 meses; HR, 0,975 [IC 95%, 0,0854-1,114]; P = 0,71). Estes dados de sobrevida devem ser avaliados com cautela, em decorrência à 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 KRAS. No entanto, 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%).

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 SLP (8,9% vs. 8,0%; P=0,048), mas sem ganho na SG(19,9% vs. 18,6%; P=0,31)(10). 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 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 (11,12). No entanto, vale ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes. Este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe. Também cabe pontuar que, apesar da condição clínica estudada ser similar a da paciente em tela, deseja-se associar o medicamento pleiteado a terapia atual (FOLFIRI) da paciente para tratamento de segunda linha, diferentemente do estudo que avalia efetividade e segurança da associação ao cetuximabe para tratamento de primeira linha.

#### **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 eventos adversos graves e com risco à vida (grau/gravidade 3/4). O estudo EPIC mostrou ganho marginal em sobrevida livre de progressão (cerca de dois meses), sem benefícios na sobrevida global (9). Já o CRYSTAL apresentou melhores desfechos de eficácia na análise retrospectiva (10-12). Entretanto, análises retrospectivas estão mais sujeitas a falhas quando comparadas com análises prospectivas e este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe.

Além disso, a tecnologia foi avaliada pela instância brasileira designada para avaliar incorporações de tecnologias em saúde (CONITEC), no contexto aditivo à quimioterapia de primeira linha em pacientes com CCRm com decisão de não incorporação. Dessa forma, o uso

em segunda linha representa possivelmente uma relação custo-efetividade ainda menos favorável.

### **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. [citado 02 de novembro de 2020]. 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. 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. [citado 02 de novembro de 2020]. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\\_26\\_09\\_2014.html](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html).
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. [citado 02 de novembro de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Cetuximabe\\_CAColorretal\\_Metastatico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf)
7. 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.
8. 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.

9. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(14):2311-2319.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Overview.Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.Guidance. NICE. 2017. [\[citado 02 de novembro de 2020\]](https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness). 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 afirmando o diagnóstico de adenocarcinoma de cólon (gene RAS do tipo selvagem e BRAF não mutado) em dezembro de 2018, sendo submetida a cirurgia de ileocolectomia. Em abril de 2019 foi identificadas metástases linfonodais e hepáticas, irrissecáveis, sendo iniciado tratamento quimioterápico com esquema FOLFOX (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e oxaliplatina, "OX") até outubro de 2019 onde foi identificada progressão linfonodal da doença. Posteriormente a paciente foi submetida a novo esquema de tratamento com FOLFIRI (combinação de ácido folínico, "FOL", fluorouracil, "F", e irinotecano, "IRI"). Planeja-se associar cetuximabe ao esquema quimioterápico.

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).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR do Ministério da Saúde diretrizes internacionais, para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa (5). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe.