Nota Técnica 67565

Data de conclusão: 10/03/2022 19:36:12

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bom Princípio/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 Federal da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 67565

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

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, aplicar 1000 mg EV a cada 2 semanas, uso contínuo até progressão da doença ou toxicidade inaceitável

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano - FOLFIRI) para situações como a do caso em tela (6). Ademais, há possibilidade de cuidados de suporte exclusivo. 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: 4.027,13

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 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 principal estudo a avaliar cetuximabe como tratamento de 2ª linha para câncer colorretal metastático é o estudo EPIC (9), randomizado, multicêntrico e de fase III, 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). De acordo com os resultados, a adição de cetuximabe ao irinotecano melhorou significativamente a mediana da sobrevida livre de progressão (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 sobrevida global (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 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 KRAS. 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 (10) (considerado um “estudo de estratégica” por avaliar diferentes sequências de tratamento) traz dados sobre efeito da adição de cetuximabe no tratamento de segunda linha. No subestudo comparando adição de cetuximabe à quimioterapia em pacientes com RAS selvagem, SLP não apresentou diferença entre os grupos: foi de 3,4 (IC95% 2,3 a 4,6) e 6,2 (IC95% 4,3 a 7,8) meses para os braços de quimioterapia e de quimioterapia mais cetuximabe, respectivamente, com um HR de 0,64 (IC 95% 0,35 a 1,16, p=0,144). A SG mediana também não apresentou diferença entre grupos, sendo de de 9,3 (IC95% 3,8 a 12,0) e de 11,1 (IC95% 5,9 a 14,4) meses nos braços de quimioterapia e de quimioterapia mais cetuximabe, respectivamente, com um HR de 1,30 (IC 95% 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 (11) também avaliou pacientes com câncer colorretal metastático e tratamentos prévios; no entanto, esse deve ser considerado principalmente como

estudo de terceira linha e terapia subsequente, 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. O tratamento com cetuximabe foi associado a uma melhora significativa na sobrevida geral (razão de risco para morte, 0,77; IC95% 0,64 a 0,92) e na sobrevida livre de progressão (razão de risco para progressão da doença ou morte, 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 (12), de fase III, 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. Como resultados da análise de 1.198 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) (12). Em análise retrospectiva dos dados, a adição do cetuximabe acarretou um ganho maior na SLP de 11,4 meses vs. 8,4 meses (P<0,001), na SG (28,4 vs. 20,2 meses; P=0,0024) e resposta objetiva (66,3% vs. 38,6%; P<0,001) em pacientes que expressavam a variante selvagem do gene KRAS (13,14). No entanto, vale ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível ganho marginal em sobrevida livre de progressão, com incerteza sobre ganho em sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: No cenário clínico em questão, os estudos disponíveis na literatura mostram resultados pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia, com ganho marginal de sobrevida livre de progressão e incerteza sobre ganho de sobrevida global.
Além disso, a tecnologia apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável: análise econômica internacional não recomendou o tratamento em país de mais alta renda que o Brasil, e avaliação da CONITEC em outro contexto clínico mas da mesma patologia (como aditivo à quimioterapia de primeira linha em pacientes com CCRm) teve decisão de não incorporação ao SUS. Finalmente, a tecnologia apresenta alto impacto orçamentário e portanto o uso pode gerar prejuízo indireto à 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. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. [citado em fevereiro de 2021]. 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 em fevereiro de 2021]. Disponível em: https://bvsms.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 em fevereiro de 2021]. Disponível em: 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. Jonker, Derek J et al. “Cetuximab for the treatment of colorectal cancer.” The New England journal of medicine vol. 357,20 (2007): 2040-8. doi:10.1056/NEJMoa071834

11. Passardi, Alessandro 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.” Scientific reports vol. 7,1 10426. 5 Sep. 2017,

doi:10.1038/s41598-017-11048-9

12. 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.

13. Overview.Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.Guidance. NICE. 2017. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de adenocarcinoma de cólon, com diagnóstico em março de 2014, estádio clínico III. Foi inicialmente tratada com cirurgia (retossigmoidectomia), seguida de quimioterapia com protocolo mFOLFOX6 (ácido folínico, fluorouracil e oxaliplatina). Em setembro de 2017, apresentou recidiva da doença em linfonodos retroperitoneais. Foi então reiniciado tratamento com o protocolo mFOLFOX6, até julho de 2018. Um anos após, em julho de 2019, apresentou novamente doença em linfonodos e foi então tratada com os esquemas de quimioterapia FOLFOXFIRI e FOLFIRI (fluoropirimidina e irinotecano). Durante este tratamento apresentou várias complicações relacionadas ao mesmo e também progressão da doença em ossos, pulmões e fígado. Em análise genética não apresenta mutações nos genes BRAF e RAS. Neste contexto, pleiteia o uso fármaco cetuximabe para associação com protocolo FOLFIRI como tratamento paliativo do quadro.
O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorreram 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 e diretrizes internacionais, para pacientes com CCR metastático (CCRm) 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.