

Nota Técnica 75333

Data de conclusão: 09/05/2022 14:20:44

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Presidente Lucena/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 75333

CID: C18.6 - Neoplasia maligna do cólon descendente

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon descendente

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: IV

Posologia: 250 mg/m² a cada 7 dias, para o paciente, considerando sua superfície corporal (1,9m²), será necessária a dose total por administração de 481,4 mg.

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? 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 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: 4.002,88

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 estudo randomizado de Cutsem e colaboradores (CRYSTAL study), 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 progressão (SLP) (8,9% vs. 8,0%; $P=0,048$), mas sem ganho na sobrevida global (SG) (19,9% vs. 18,6%; $P=0,31$) (9). 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 (10). No entanto, vale ressaltar que estes dados referem a uma análise retrospectiva post hoc de subpopulações de pacientes.

O estudo OPUS (11), 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. Cabe ressaltar que estudos de fase II avaliam segurança a curto prazo, onde também foi incluído um número pequeno de pacientes na subpopulação KRAS selvagem.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

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. Os estudos demonstraram ganho marginal na sobrevida livre de progressão mas não demonstraram ganho na sobrevida global.

Não menos importantes são as considerações sobre a custo-efetividade da tecnologia. Sistemas públicos de países com maior capacidade de orçamento que o Brasil somente incorporam o uso do fármaco mediante acordo de redução de preço. Ainda, 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 neoplasia de cólon em estágio avançado, com decisão de não recomendar o cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.

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. [\[citado em fevereiro de 2021\]](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude). 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://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 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. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Overview. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Guidance. NICE. 2017. [citado em fevereiro de 2021]. Disponível 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 portador de neoplasia de cólon com diagnóstico em junho de 2021. Foi inicialmente tratado com cirurgia (retossigmoidectomia) em setembro de 2021 e durante a cirurgia foram identificadas lesões metastáticas em fígado, peritônio (estágio clínico IV). Não apresenta mutações nos genes KRAS/NRAS/BRAF. Foi então indicado tratamento com quimioterapia paliativa (esquema FOLFIRI) e é pleiteada a adição do medicamento cetuximabe a este.

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.