

# Nota Técnica 87194

Data de conclusão: 28/07/2022 19:20:50

## Paciente

---

**Idade:** 43 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Caçapava do Sul/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 Cachoeira do Sul

## Tecnologia 87194

---

**CID:** C20 - Neoplasia maligna do reto

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna colorretal

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, documentos de prontuário médico, laudos de exames complementares.

## 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 100 ml - 2 ampolas a cada 14 dias por tempo indeterminado

**Uso contínuo?** -

**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 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.

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

março de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo anual do 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 (5). Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer Colo Retal, 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 KRAS negativa (selvagem) (6).

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), e avaliou que o cetuximabe associado ao FOLFIRI, quando comparado ao esquema FOLFIRI isoladamente, gerou uma RCEI “abaixo de £50.000 por QALY”. 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 (12).

**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 Recomendada

## 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. [\[citado em fevereiro de 2021\]](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html). Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958\\_26\\_09\\_2014.html](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. [\[citado em fevereiro de 2021\]](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf). 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. 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 em estágio IV (metástases em pulmões e pelve). Foi inicialmente tratado com cirurgia em 2016 e posteriormente com radioterapia e quimioterapia. Por apresentar progressão da doença, foi submetido a novos esquemas de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI), além de procedimentos cirúrgicos para ressecção de metástases. Foi também tratado com protocolo XELOX, que não tolerou e então foi prescrito tratamento com capecitabina. Com este tratamento está mantendo doença estável e controle da dor. Não apresenta mutação no gene RAS. Nesse contexto, é pleiteada a adição do medicamento cetuximabe ao tratamento.

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.