

# Nota Técnica 89209

Data de conclusão: 09/08/2022 16:09:21

## Paciente

---

**Idade:** 65 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Triunfo/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 4ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 89209

---

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

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do reto

**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 EV 5 mg/ml, 20 ml/ampola. Aplicar 776 mg em dose de ataque, seguido por 485 mg em dose de manutenção 1 vez por semana por no mínimo 11 semanas

**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:** 887,77

**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 RAS (10). 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 do 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.

O estudo OPUS (1+1), 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 RAS. 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 RAS selvagem.

O principal estudo a avaliar cetuximabe como tratamento de 2ª linha para câncer colorretal metastático é o estudo EPIC (12), 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) 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 SLP (4,0 vs. 2,6 meses; HR, 0,692; IC 95% 0,617 a 0,776]; P=0,0001). No entanto, não houve melhora significativa na mediana SG (10,7 vs. 10,0 meses; HR, 0,975; IC95% 0,0854 a 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 gene RAS. 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 (13) (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 (IC95% 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.

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 abril de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento de acordo com o prescrito pelo médico assistente.

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 RAS 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 (14).

**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 RAS selvagem com doença limitada ao fígado, apontando que as evidências disponíveis demonstram um tamanho de efeito discreto de 1 a 3 meses de sobrevida global, além de não apresentarem dados efetivos de cura e grande incidência de eventos adversos graves em pacientes tratados com cetuximabe, levando a uma alta taxa de descontinuação do tratamento.

**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. 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](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](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, Zubel 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. 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.
13. 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
14. Overview.Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer.Guidance. NICE. 2017. [citado em fevereiro de 2021]. Disponível em:

**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 reto metastático (CID-10 C.20). Diagnóstico inicial em junho de 2019 com neoplasia de reto e metástases hepáticas. No mesmo ano iniciou o tratamento quimioterápico com esquema FOLFOX e tratamento cirúrgico com ressecção das metástases hepáticas. Em 2020 realizou tratamento radioterápico e amputação do reto. Apresentou recidiva em 2021 quando iniciou tratamento quimioterápico paliativo com esquema FOLFIRI tendo boa tolerância. Paciente apresenta gene RAS selvagem e doença em estágio clínico IV, realizando tratamento quimioterápico paliativo e apresentando progressão exclusiva hepática. Neste contexto, pleiteia adicionar ao esquema terapêutico o medicamento cetuximabe.

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.