

Nota Técnica 95769

Data de conclusão: 16/09/2022 13:30:31

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 95769

CID: C18.7 - Neoplasia maligna do cólon sigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon sigmóide

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, prontuários de internação e alta hospitalar, além de resultados de exames de imagem e laboratoriais.

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: dose inicial 720 mg IV e 900 mg IV em doses subsequentes a cada 2 semanas, no mínimo por 6 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: 6 mês(es)

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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) para situações como a do caso em tela.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CETUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: 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/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) como tratamento de 2^a 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 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 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.

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 2021, o preço máximo de venda ao governo (PMVG 17,5%) de um frasco-ampola de 500 mg/100mL era de R\$ 3.771,08 e de um frasco-ampola de 100 mg/20mL era de R\$ 754,22. Conforme prescrição médica, o caso em tela utilizará a dose de ataque de 720 mg no primeiro ciclo e posteriormente uma dose de manutenção de 900 mg a cada duas semanas por no mínimo 6 meses. Tendo em vista que, de acordo com a bula do medicamento, sua validade é de 48 horas a 25°C, não é possível a distribuição de dose em mais de uma aplicação. Com estes dados foi elaborada a tabela acima.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para a realidade brasileira referente ao uso de cetuximabe na condição em questão, como segunda linha de tratamento. No entanto, 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 por ano de vida ganho quando comparado à quimioterapia isolada. Contudo, as evidências científicas incluídas são provenientes de um ensaio clínico randomizado de baixa qualidade metodológica. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação preliminar de não incorporação no SUS (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 como primeira linha para pacientes com CCRm. Em análise de custo efetividade constatou que o cetuximabe associado ao FOLFIRI quando comparado ao esquema FOLFIRI isoladamente, gerou uma RCEI abaixo de £ 50.000 por QALY, deliberando a favor da incorporação do cetuximabe no tratamento associado à quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI), mas com restrições (13).

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 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 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://bvsmms.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. 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 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 portadora de neoplasia de cólon, estágio clínico IV e com pesquisa de mutação genética KRAS, BRAF e NRAS negativo (selvagem). Foi submetida a tratamento cirúrgico em junho de 2020, seguido de tratamento com quimioterapia com o protocolo FOLFIRI (combinação de ácido folínico, fluorouracil, e irinotecano). Em novembro do mesmo ano apresentou recidiva. Pleiteia acesso ao medicamento cetuximabe para uso como segunda linha de tratamento da condição.

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.