

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Cetuximabe em combinação
com FOLFIRI ou FOLFOX no
tratamento do câncer
colorretal metastático KRAS
selvagem com metástases
hepáticas exclusivas

Dezembro de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	1
2.	A DOENÇA.....	3
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	3
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3.	A TECNOLOGIA.....	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	14
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	22
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	29
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	33
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	35
8.	CONSULTA PÚBLICA	36
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	40
10.	DECISÃO.....	41
11.	REFERÊNCIAS	41

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Medicamento Cetuximabe (Erbix®)

Indicação: Tratamento de conversão de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irrissecáveis, utilizado em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX.

Demandante: Merck SA.

Contexto: O câncer colorretal, um dos tumores malignos mais comuns, abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. Quando detectado precocemente, antes que ocorra metástase para outros órgãos, na maioria dos casos, é curável. É o terceiro tipo mais frequente entre homens no mundo, e o segundo para o sexo feminino, sendo o quarto tipo de neoplasia mais frequente no Brasil. Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença, sendo a extensão da doença hepática o principal determinante de sobrevida. A hepatectomia é o tratamento potencialmente curativo, aumentando consideravelmente a sobrevida a longo prazo, no entanto apenas 10% dos pacientes são candidatos à ressecção cirúrgica. A quimioterapia é utilizada para o tratamento do paciente com câncer colorretal, sendo denominada neoadjuvante, para pacientes com doença ressecável, e terapia de conversão em pacientes cujas metástases hepáticas são inicialmente irrissecáveis. Os regimes quimioterápicos de 5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) se mostraram eficazes e com taxas de resposta de aproximadamente 55% em ambos os casos. Recentemente surgiram as terapias alvo, como o cetuximabe. Trata-se de anticorpos monoclonais que são alternativas terapêuticas e tem sido associados à quimioterapia citotóxica, para o tratamento do câncer colorretal.

Pergunta (PICO): Os regimes de tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático baseados em cetuximabe mais quimioterapia citotóxica são eficazes e seguros para promover a ressecção de metástases hepáticas com intenção curativa?

Evidências científicas: A principal evidência da tecnologia proposta são os estudos OPUS e CRYSTAL, ensaios clínicos randomizados que demonstraram resultados como o aumento da taxa de resposta global, da sobrevida livre de progressão e da taxa de ressecção de metástases, com a adição de cetuximabe à quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI) em primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, KRAS selvagem. Os resultados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia para a indicação pleiteada e não

apresentam dados efetivos de cura. Os estudos apresentam grande incidência de eventos adversos em pacientes tratados com o cetuximabe e alta taxa de descontinuação destes.

Avaliação econômica: A avaliação econômica enviada pelo demandante apresentou um modelo Markoviano para simular o horizonte temporal da avaliação, e este modelo apresenta algumas deficiências nas validades interna e externa. Um ensaio para cada cenário do pedido de incorporação do cetuximabe foi encaminhado como evidência de eficácia. Na hora de popular o modelo, diversos outros estudos foram utilizados na extração das estimativas aumentando o efeito do tratamento. Dado a perspectiva do SUS, o demandante utiliza os custos diretos na análise e as fontes utilizadas são as recomendadas pelo Ministério da Saúde. A geração dos dados de efetividade (anos de vida ganhos) e os custos não puderam ser rastreados pelo documento, não sendo possível verificar de forma transparente os resultados obtidos da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) = R\$19.256,00 para o protocolo do Cetuximabe associado ao FOLFIRI e de RCEI= R\$33.032,00 para o protocolo do cetuximabe associado ao FOLFOX. Desta forma, o grau de incerteza sobre estas estimativas de custo-efetividade incremental é alto e o uso desta tecnologia para sistemas como o SUS necessita ser pautado em melhores evidências.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresenta-se subestimada, pois foi baseada em valores advindos da avaliação de custo-efetividade encaminhada pelo demandante cujas limitações já foram avaliadas no item anterior, não sendo, portanto, fonte adequada para tomada de decisão quanto ao impacto orçamentário.

Experiência Internacional: As agências internacionais recomendam o cetuximabe em combinação com irinotecano e oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal metastático, expressando EGFR, gene KRAS selvagem, em primeira linha de tratamento ou em casos de refratariedade. O NICE (National Institute For Health And Clinical Excellence) deliberou a favor, com restrições.

Discussão: Os resultados apresentados com evidências limitadas sugerem que o benefício obtido com a tecnologia proposta é pouco representativo e não justifica sua incorporação no SUS em combinação com os esquemas FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas, conforme solicitado pelo demandante.

Decisão: dos apresentados com evidências limitadas sugerem que o benefício obtido com a tecnologia proposta

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Conhecido há muitos séculos, o câncer foi amplamente considerado como uma doença dos países desenvolvidos e com grandes recursos financeiros. Há aproximadamente quatro décadas, a situação vem mudando, e a maior parte do ônus global do câncer pode ser observada em países em desenvolvimento, principalmente aqueles com poucos e médios recursos. Assim, nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial ¹.

A designação câncer colorretal, refere-se ao câncer que acomete o intestino grosso. A maioria das estatísticas sobre a epidemiologia adota o termo câncer colorretal como aquele que acomete o cólon, a junção retossigmóide, o reto, o ânus e o canal anal (CID 10) apesar das diferenças nas características epidemiológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e canal anal. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer colorretal abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. Quando detectado precocemente, antes que ocorra metástase para outros órgãos, é curável na maioria dos casos ².

O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. É o terceiro tipo mais frequente entre homens no mundo, e o segundo para o sexo feminino, sendo o quarto tipo de neoplasia mais frequente no Brasil ³. De acordo com o INCA os novos casos em 2012 foram aproximadamente 30.140, sendo 14.180 homens e 15.960 mulheres ². Nos Estados Unidos, o National Cancer Institute estimou para 2012 a ocorrência de 103.170 novos casos de câncer de cólon e 40.290 novos casos de câncer de reto, com uma mortalidade combinada para os dois tipos de tumores de 51.690 casos ⁴.

O desenvolvimento de várias formas comuns de câncer é resultado da interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta. Uma dieta com base em um alto consumo de frutas, vegetais frescos, cereais e peixes, bem como a prática de atividade física, estão associados a um baixo risco de desenvolvimento do câncer do cólon e reto. Por outro lado, o consumo excessivo de carne vermelha, embutidos e bebidas alcoólicas, o tabagismo e a obesidade ou o sobrepeso favorecem seu desenvolvimento. No entanto, os fatores de risco mais relevantes são a história familiar de câncer colorretal, a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino e idade acima de 50 anos, pois a incidência e a mortalidade aumentam com a idade ¹.

De acordo com o INCA o câncer colorretal é considerado neoplasia de bom prognóstico quando diagnosticado em estádios iniciais. A sobrevida média global em cinco anos se encontra em torno de 55% nos países desenvolvidos e 40% para países em desenvolvimento. As taxas de mortalidade são predominantemente mais baixas em mulheres ¹.

Na última década, identificou-se redução da incidência e da mortalidade pelo câncer colorretal, provavelmente devido a uma melhoria nos métodos de detecção precoce e aos avanços terapêuticos alcançados nos últimos anos. Sua incidência é quatro vezes maior nos países desenvolvidos e a mortalidade apenas pouco superior, evidenciando novamente a importância dos métodos de avaliação e da realização dos tratamentos adequados ³.

A história natural da doença propicia condições ideais à sua detecção precoce. A pesquisa de sangue oculto nas fezes e os métodos endoscópicos são considerados meios de detecção precoce para esse câncer, pois são capazes de diagnosticar e remover pólipos adenomatosos colorretais (precursores do câncer do cólon e reto), bem como tumores em estádios bem iniciais ¹. De acordo com o Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, para uma identificação correta do local da lesão, a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) é indicada na suspeita de câncer retal e a colonoscopia é o exame preferencial para o diagnóstico do câncer colônico, que oferece condições para a identificação de pequenas lesões e para um achado histopatológico ⁵.

A investigação de eventuais metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita por meio de ultra-sonografia e/ou por tomografia computadorizada, a critério clínico. A ultra-sonografia intra-cavitária está indicada para avaliar a presença de eventuais metástases hepáticas não diagnosticadas por outros métodos, metástases encaminhadas para cirurgia, ablação ou tratamento por outros métodos complementares ⁵.

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença ⁶. Até 25% dos pacientes são diagnosticados inicialmente com metástases hepáticas; outros 30% desenvolverão metástases hepáticas tardiamente ao longo do curso da doença, usualmente nos dois primeiros anos após a ressecção do tumor primário ⁷. Nesses pacientes, a extensão da doença hepática é o principal determinante da sobrevida ⁷.

O prognóstico para os pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, não tratadas, é de 5 a 12 meses de tempo de sobrevida média ^{8,9}. A hepatectomia é o tratamento potencialmente curativo para as metástases hepáticas do câncer colorretal, no entanto apenas 10% dos pacientes são candidatos à ressecção cirúrgica ¹⁰, de acordo com os critérios

tradicionais de ressecção. Ao longo das duas últimas décadas, as melhorias nas técnicas cirúrgicas, nas técnicas de diagnóstico por imagem e na terapia sistêmica aumentaram o número de pacientes elegíveis para a ressecção cirúrgica hepática curativa, como pode ser evidenciado por uma mudança de paradigma na definição de ressecabilidade. A sobrevida em longo prazo após a ressecção das metástases de câncer colorretal melhorou consideravelmente. A taxa de sobrevida em cinco anos após a ressecção avançou de uma taxa histórica de 25% para 40% a 58% nos maiores centros de tratamento ^{11,12}.

Entre as principais contraindicações oncológicas, para a cirurgia hepática, está a presença de doença hepática não ressecável. No passado, a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal não era realizada em pacientes com mais de três lesões no fígado, uma margem negativa de ressecção antecipada de 1 cm ou com doença extra-hepática. Posteriormente estudos mostraram que a sobrevida a longo prazo é possível em pacientes que apresentem esses fatores clínicos e patológicos citados. Dessa maneira, a definição de ressecabilidade foi alterada de uma baseada nas características do tumor (e.g., número e tamanho) para outra baseada no fato de a doença extra-hepática e a doença intra-hepática poderem ser completamente ressecadas (ressecção R0). Uma interpretação alternativa é a de que há uma mudança no foco do tratamento: do que é removido (o tumor) para o que restará após a ressecção (o restante do fígado). Atualmente, as metástases hepáticas de câncer colorretal devem ser consideradas ressecáveis quando o paciente não apresenta nenhuma doença hepática adjacente (e.g., cirrose) e quando no mínimo dois segmentos hepáticos adjacentes, representando não menos do que 20% do que restará do fígado (*future liver remnant/FLR*), possam ser poupados com vasculatura aferente e eferente, além de drenagem biliar ^{6,13}.

A presença de metástases em linfonodos hilares é geralmente considerada uma contraindicação para a ressecção cirúrgica das metástases hepáticas e poderia ser um bom indicador da necessidade de quimioterapia pré-operatória, até mesmo naqueles pacientes com doença hepática ressecável na avaliação inicial ¹⁴. A presença dessas metástases nos linfonodos pode ser um indicativo de desfecho ruim após a cirurgia. Jaeck e colaboradores mostraram que as metástases em linfonodos hilares ou perihepáticos têm uma influência negativa mais forte no prognóstico do paciente do que as metástases hepáticas múltiplas ou bilobares, a elevação do nível plasmático do CEA (antígeno carcinoembrionário) e até mesmo do que a doença peritoneal solitária ressecável ¹⁵. Não há dados suficientes para avaliar se os desfechos de sobrevida de longo prazo associados às metástases em linfonodos hepáticos podem ser melhorados com a utilização de quimioterapia neoadjuvante ¹⁴.

A contraindicação clássica para a ressecção de metástases hepáticas de câncer colorretal era a presença de doença extra-hepática, mas essa contraindicação não é mais absoluta, uma vez que a ressecção de metástases pode ser realizada em pacientes selecionados que tenham tanto lesões pulmonares como hepáticas. Em estudo analisando os desfechos de 280 pacientes que foram submetidos à ressecção hepática potencialmente curativa entre 1.960 e 1.987, dos nove pacientes com envolvimento linfonodal extra-hepático comprovado por biópsia, nenhum teve sobrevida prolongada ¹⁶. Entre os 14 pacientes com doença extra-hepática, excluindo metástases linfonodais, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de somente 8%. Entretanto, em um estudo mais recente da mesma instituição (Clínica Mayo, Rochester, Minnesota), 58 pacientes foram submetidos à ressecção de metástases pulmonares e hepáticas de câncer colorretal e a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 30% ¹⁷. Outros investigadores também mostraram que a sobrevida prolongada é passível de ser alcançada após a ressecção de metástases hepáticas e pulmonares. Se a ressecção completa é factível e a doença está confinada ao pulmão e ao fígado, a ressecção cirúrgica é recomendada ¹⁸.

O valor da ressecção hepática no cenário clínico envolvendo doença peritoneal ou acometimento do pedículo linfonodal hepático ainda é incerto. Elias e colaboradores ¹⁹ relataram uma sobrevida em 3 anos de 42% em 24 pacientes submetidos à ressecção hepática, citorredução de carcinomatose peritoneal e quimioterapia intraperitoneal. Entretanto, a morbidade pós-operatória foi alta (58%), o que acarretou em permanência hospitalar média de 3 semanas. As metástases no pedículo linfonodal hepático ocorrem em 3% a 33% dos pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal e não há consenso a respeito do tratamento mais apropriado para esses pacientes ^{15, 20}. A maioria dos estudos demonstra uma sobrevida precária para os pacientes que apresentam envolvimento de linfonodos extra-hepáticos e ausência de benefício claro da linfadenectomia. Dessa maneira, a ressecção hepática no cenário de doença peritoneal ou do pedículo linfonodal hepático só pode ser recomendada para pacientes selecionados ²⁰.

Apesar de as indicações de ressecção para metástases hepáticas de câncer colorretal terem se expandido ao longo do tempo, melhores taxas de sobrevida global em 5 anos têm sido consistentemente relatadas, variando de 51% a 58% em estudos unicêntricos e multicêntricos ^{12, 21, 22, 23, 24, 25}. Esses resultados foram relatados para pacientes com doenças múltiplas e bilaterais, os quais não eram considerados para a ressecção até poucos anos atrás, e para pacientes tratados com quimioterapia sistêmica pré-operatória, a qual tem um papel bem definido no sentido de se atingir sobrevida de longo prazo ^{12, 21, 22, 23, 24, 25}.

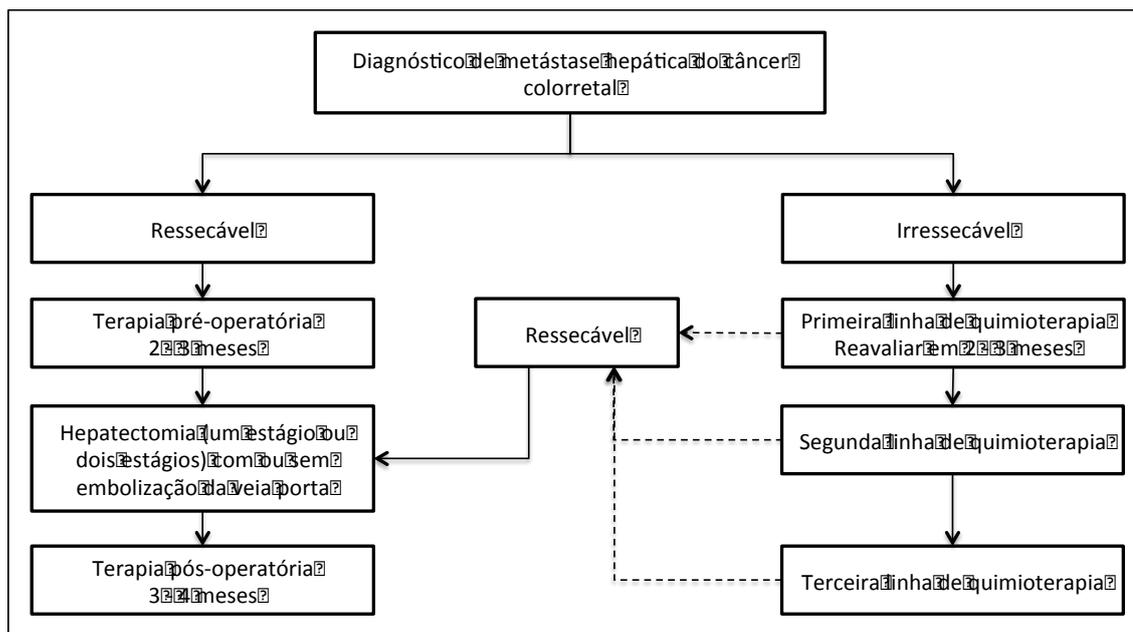
Os principais fatores clínicos e patológicos que ajudam a prever o prognóstico após a ressecção hepática de metástases hepáticas de câncer colorretal são o status da margem cirúrgica, o estadiamento do tumor primário do cólon, os níveis pré-operatórios do antígeno carcinoembrionário (CEA), o tamanho e o número de lesões e a presença ou ausência de metástases extra-hepáticas. No entanto, como esses fatores prognósticos foram determinados antes do advento da quimioterapia sistêmica eficaz, a sua utilidade como indicadores prognósticos na era da nova quimioterapia é desconhecida²⁶. Com os avanços das técnicas moleculares, fatores biológicos como a transcriptase reversa de telomerase humana estão surgindo como potenciais indicadores prognósticos e podem se mostrar mais exatos e precisos do que os fatores clínicos²⁶.

2.2. Tratamento recomendado

Uso da terapia sistêmica para aumentar a ressecabilidade e melhorar o desfecho da ressecção

Muitos médicos utilizam a quimioterapia pré-operatória para pacientes com metástases hepáticas ressecáveis ou irressecáveis. Enquanto a terapia sistêmica para pacientes com doença ressecável é denominada “neoadjuvante”, o termo “terapia de conversão” tem sido utilizado para se referir ao tratamento daqueles pacientes cujas metástases hepáticas são inicialmente consideradas irressecáveis. A quimioterapia moderna eficaz não somente diminui o volume de doença hepática, como também reduz o risco de recorrência a distância²⁷. Outro benefício do tratamento sistêmico pré-operatório é a identificação de pacientes cuja doença progride durante a quimioterapia e que, conseqüentemente, não terão benefício com a cirurgia. Por último, a resposta à quimioterapia pré-operatória pode guiar o tratamento sistêmico pós-operatório. O MD Anderson Câncer Center (Universidade do Texas, Estados Unidos) desenvolveu um algoritmo para o tratamento das metástases hepáticas do câncer colorretal que mostra o papel da quimioterapia nesse cenário clínico (Figura 1)²⁷.

Figura 1. Recomendações de tratamento para metástases hepáticas de câncer colorretal



Adaptado de Kopetz S, Vauthey JN²⁷

Terapia de conversão para metástases irressecáveis

A quimioterapia neoadjuvante torna metástases hepáticas irressecáveis em ressecáveis em 14% a 38% dos pacientes e muitos estudos mostraram que a hepatectomia subsequente pode resultar em sobrevida prolongada^{28, 29}. No maior estudo realizado, os desfechos de 1.104 pacientes com doença irressecável foram comparados com aqueles de 335 pacientes com doença ressecável³⁰. Entre os pacientes considerados irressecáveis, 78% apresentavam doença bilobar, 59% apresentavam mais que três lesões hepáticas e 38% apresentavam doença extra-hepática. Resposta favorável à quimioterapia ocorreu em 138 pacientes (12,5%), os quais foram submetidos à ressecção hepática. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 33%, enquanto a taxa para os pacientes inicialmente portadores de doença ressecável foi de 48%. As taxas de sobrevida em 10 anos foram de 23% para os pacientes inicialmente irressecáveis e de 30% para os pacientes inicialmente ressecáveis. Entre os pacientes cuja doença progrediu durante a quimioterapia, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de apenas 8%, em contraste com 37% para aqueles pacientes cujos tumores responderam ao tratamento³⁰. Outros pesquisadores também confirmaram a importância da resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante como fator preditor de um melhor desfecho clínico após a hepatectomia^{31,32}.

Alternativas terapêuticas para a terapia de conversão

Mais de uma década atrás, o 5-fluorouracil (5-FU) era a única quimioterapia para os pacientes com câncer colorretal metastático e proporcionava taxas de resposta de 20%, sem melhora na sobrevida. Praticamente nenhum paciente com metástases hepáticas irrissecáveis atingia sobrevida prolongada²⁸. Os avanços no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos e de técnicas de administração das medicações e o advento dos agentes biológicos mudaram dramaticamente o tratamento das metástases hepáticas de câncer colorretal, tornando possível a conversão de lesões inicialmente irrissecáveis em lesões operáveis²⁸.

A introdução da oxaliplatina e do irinotecano no armamentário quimioterápico resultou em taxas de resposta maiores do que 50% e na conversão de metástases irrissecáveis em ressecáveis em até 38% dos pacientes^{28, 30}. O melhor regime quimioterápico para tratamento dos pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal ainda não está definido. Evidências sugerem que os regimes de 5-FU infusional, leucovorin adicionados de oxaliplatina ou irinotecano são os mais eficazes. Um estudo clínico randomizado comparando 5-FU em bolus e infusional e leucovorin mais irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatina (FOLFOX) mostrou taxas de respostas praticamente idênticas de aproximadamente 55% para ambos os regimes de tratamento³³. As comparações de resultados de diferentes estudos são complicadas pelas diferenças de definição de ressecabilidade, entre outros fatores. Dessa maneira, o regime de tratamento quimioterápico tem de ser individualizado para cada paciente de acordo com a resposta e o perfil de toxicidade³³.

Mais recentemente, surgiram como alternativas terapêuticas para o tratamento do câncer colorretal o cetuximabe e o bevacizumabe, anticorpos monoclonais conhecidos como terapias alvo^{34, 35}.

Atualmente o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin. Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT - Portaria SAS/MS nº 601, 26/06/2012)³⁶ do SUS, as opções terapêuticas são a ressecção cirúrgica e a quimioterapia. O tratamento cirúrgico pode ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido. A quimioterapia adjuvante é indicada para pacientes em estágio III e, excepcionalmente, em estágio II, determinada a critério médico. Empregam-se esquemas

terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina, para casos em estágio II), associados ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III). O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia, havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico. A quimioterapia prévia (pré-operatória) é indicada para pacientes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina). As diretrizes ressaltam que o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon não se encontra definido, assim como o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto.

De acordo com a DDT, a quimioterapia paliativa é indicada para os doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associados ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital. O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida, devendo ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS selvagem.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Cetuximabe

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (*Epithelial Growth Factor Receptor* - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular. O cetuximabe mostrou atividade quando usado como agente único e em combinação com a quimioterapia citotóxica no tratamento do câncer colorretal metastático³⁷. Estudos de pacientes com câncer colorretal tratados com cetuximabe mostraram robusta evidência de que aqueles que apresentavam o gene KRAS na sua variante

selvagem respondiam melhor ao tratamento, ao contrário daqueles que apresentavam a variante do gene com mutação ^{35,38}.

Nome comercial: Erbitux®

Fabricante: Boehringer Ingelheim – Biberach – Alemanha.

Indicação aprovada na ANVISA: O cetuximabe está indicado:

- Para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e sem mutação do gene KRAS associado à quimioterapia ou como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina ou irinotecano e que sejam intolerantes ao irinotecano ³⁹.
- Para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço associado à radioterapia para doença localmente avançada em pacientes que, de acordo com critério médico, não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia ou associado à quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de conversão de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irrissecáveis, utilizado em combinação com FOLFIRI (5-FU/leucovorin/irinotecano) ou FOLFOX (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina).

Posologia e Forma de Administração ³⁹: O cetuximabe deve ser administrado uma vez por semana, por via endovenosa. A dose semanal é calculada com base na superfície corporal do paciente. A dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal e cada dose subsequente será de 250 mg/m², com um período de infusão recomendado de 60 minutos. A velocidade máxima de infusão não deve exceder 10 mg/min. A duração do tratamento pode variar dependendo do paciente. Recomenda-se o tratamento com cetuximabe até a progressão da doença.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço
5 mg/mL solução injetável frasco ampola x 20 mL	R\$ 568,13*
	R\$ 453,61**
5 mg/mL solução injetável frasco ampola x 100 mL	R\$ 2.840,58*
	R\$ 2.268,04**

* PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

** Preço proposto para incorporação.

Contraindicações³⁹: cetuximabe é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade grave (grau 3 ou 4; *US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) ao cetuximabe. Antes do início do tratamento em combinação, deve se considerar as contra-indicações do uso concomitante de agentes quimioterápicos ou radioterápicos.

Advertências e Precauções³⁹: Reações relacionadas à infusão - Caso ocorram reações leves ou moderadas, a velocidade de infusão deve ser reduzida. Recomenda-se mantê-la reduzida em todas as infusões subsequentes. Reações severas foram relatadas em pacientes tratados com cetuximabe. Os sintomas ocorreram geralmente durante a infusão inicial e em até uma hora após o término da mesma, mas podem ocorrer após várias horas ou em infusões subsequentes. É recomendável advertir os pacientes quanto à possibilidade destas reações tardias e instruí-los a contatar o médico caso ocorram sintomas relacionados à infusão. Em casos de reações severas, o tratamento com cetuximabe deve ser imediata e permanentemente interrompido, podendo ser necessário tratamento de emergência. Recomenda-se atenção especial para pacientes com queda do estado geral e doenças cardiopulmonares pré-existentes.

Distúrbios respiratórios - Foram descritos casos individuais de alterações intersticiais pulmonares de relação causal desconhecida com cetuximabe. No caso de se diagnosticarem alterações intersticiais pulmonares, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente.

Reações cutâneas - Caso o paciente apresente reações cutâneas severas (\geq grau 3; *US National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria - NCI-CTC*), o tratamento com cetuximabe deve ser interrompido. O tratamento só poderá ser retomado se as reações regredirem para grau 2. Caso a reação cutânea grave tiver ocorrido pela primeira vez, o tratamento pode ser reiniciado sem qualquer alteração na dosagem. Caso ocorram reações cutâneas graves pela segunda ou terceira vez, o tratamento com cetuximabe deve ser interrompido novamente. O tratamento poderá ser reiniciado com uma dose mais baixa (200 mg/m² de superfície corporal após a segunda ocorrência e 150 mg/m² após a terceira ocorrência) somente se a reação regredir para grau 2. Caso uma reação severa ocorra pela quarta vez, ou não regredir ao grau 2 durante

a interrupção do tratamento, é necessária a descontinuação permanente do tratamento com cetuximabe.

Distúrbios eletrolíticos - Foram frequentemente observados níveis de magnésio no soro progressivamente decrescentes, que podem levar pacientes à hipomagnesemia grave. Esta é reversível após a descontinuação do tratamento com cetuximabe. Além disso, pode ser desenvolvida hipopotassemia como consequência da diarreia. A determinação dos níveis séricos de eletrólitos é recomendada antes e periodicamente durante o tratamento com cetuximabe. A reposição dos eletrólitos é recomendada, conforme apropriado.

Neutropenia e complicações infecciosas relacionadas – Pacientes que receberam cetuximabe em combinação com quimioterapia baseada em platina têm um risco aumentado para ocorrência de neutropenia grave, que pode levar a complicações infecciosas subseqüentes, como neutropenia febril, pneumonia ou sepse. É recomendado monitoramento constante destes pacientes, em particular os que apresentam lesões de pele, mucosite ou diarreia, que podem facilitar a ocorrência de infecções.

Distúrbios cardiovasculares – Uma frequência aumentada de eventos cardiovasculares sérios e, por vezes, fatais e de mortes decorrentes do tratamento foi observada no tratamento de câncer de células não pequenas de pulmão, câncer de células escamosas de cabeça e pescoço e de câncer colorretal. Em alguns estudos (câncer de células não pequenas de pulmão), tem sido observada a associação com idade > 65 anos. Ao prescrever cetuximabe, deve-se levar em conta o estado cardiovascular do paciente e a administração concomitante de compostos cardiotoxicos, como fluoropirimidinas.

Pacientes com KRAS mutado em câncer colorretal – Cetuximabe não deve ser utilizado no tratamento de câncer colorretal em pacientes cujos tumores têm mutações no gene KRAS ou nos quais o status do KRAS é desconhecido. Resultados de estudos clínicos demonstram um balanço risco/benefício negativo em tumores com gene KRAS mutado.

Tratamento associado - Quando cetuximabe é associado a agentes quimioterápicos, utilize também como referência as informações destes produtos. A experiência de utilização de cetuximabe em combinação à radioterapia em câncer colorretal é limitada.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas - Não foram realizados estudos referentes a efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Caso o paciente apresente sintomas relacionados ao tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e reação, é recomendável que ele não dirija ou opere máquinas até que os efeitos cessem.

Gravidez e lactação - É altamente recomendado que cetuximabe só seja administrado durante a gravidez ou em mulheres que não estejam com a contracepção adequada caso o benefício justifique os riscos potenciais para o feto. Não estão disponíveis dados de estudos com animais ou dados suficientes de utilização em mulheres grávidas ou em fase de aleitamento. No entanto, sabe-se que o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está envolvido no desenvolvimento fetal e outros anticorpos IgG1 demonstraram atravessar a barreira placentária. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento, nem durante dois meses após a última dose, uma vez que não se sabe se o cetuximabe é excretado pelo leite materno.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Merck S.A.

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do cetuximabe para o tratamento de conversão de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irressecáveis, utilizado em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO).

População	Indivíduos com metástases hepáticas irressecáveis de câncer colorretal metastático KRAS selvagem.
Intervenção (tecnologia)	Cetuximabe associado à quimioterapia citotóxica em primeira linha de tratamento.
Comparação	Quimioterapia citotóxica isolada
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: taxa de resposta; taxa de ressecção R0; sobrevida global; sobrevida livre de progressão; taxa de progressão da

doença.

Segurança: rash cutâneo; reações infusionais.

Tipo de estudo Ensaio clínico randomizado (ECR)

Pergunta: Os regimes de tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático baseados em cetuximabe mais quimioterapia citotóxica são eficazes e seguros para promover a ressecção de metástases hepáticas com intenção curativa?

4.1 Evidência Clínica

O demandante realizou busca nas bases de dados Medline, Cochrane Central, ASCO – American Society of Clinical Oncology – Abstracts Database, Scielo e Lilacs, até janeiro de 2012, a fim de identificar estudos que respondessem à pergunta de pesquisa proposta. Para a busca no Medline foram utilizados os termos ("cetuximab"[Supplementary Concept] OR "cetuximab"[All Fields]) AND colorectal [All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND medline[sb]). Foram selecionados três ensaios clínicos com a estratégia de busca descrita. Para as busca no Cochrane CENTRAL (Registro Cochrane de Ensaio Controlados), SciELO e Lilacs foi utilizado o termo “cetuximab”, porém o demandante não incluiu nenhum dos estudos encontrados. O demandante realizou também busca na base de dados do ASCO (ASCO - Gastrointestinal Cancers Symposium 2011 - Abstracts) utilizando-se o termo “KRAS” e incluiu uma das citações encontradas. Porém apenas artigos completos serão considerados neste relatório.

Entre os artigos selecionados encontra-se o estudo OPUS, estudo randomizado, multicêntrico de fase II, que em conjunto com o estudo CRYSTAL apresenta a principal evidência de efetividade da tecnologia proposta. Por este motivo o estudo foi analisado. Na análise dos estudos incluídos pelo demandante excluímos o estudo de Folprecht e colaboradores (2010)⁴⁰, por não preencher os critérios adequados de comparação.

Estudo OPUS (Bokemeyer et al., 2009) ³⁴

Estudo randomizado, multicêntrico, de fase II, cujo objetivo foi avaliar a taxa de resposta global proporcionada pelo esquema de tratamento do câncer colorretal FOLFOX4 (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina) associado ao cetuximabe, em comparação à

resposta global proporcionada pelo esquema FOLFOX4 isoladamente, como primeira linha de tratamento. A influência da mutação do gene KRAS no tratamento foi investigada. As taxas de cirurgias curativas de metástases e a segurança dos tratamentos também foram avaliadas. Para a avaliação da resposta global foram consideradas as respostas completa e parcial, estabilidade e progressão da doença.

Cento e sessenta e nove pacientes foram randomizados para receber FOLFOX4 (oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1 + leucovorin 200 mg/m² + 5-FU 400 mg/m² em bolus seguido de 600 mg/m² por infusão contínua durante 22 horas nos dias 1 e 2) associado a cetuximabe (400 mg/m² inicialmente seguidos por 250 mg/m² nas semanas subsequentes) e 168 pacientes foram randomizados para receber FOLFOX4 apenas. A mutação do gene KRAS foi avaliada num subgrupo de 233 pacientes, sendo 134 (58%) deles portadores do gene selvagem e 99 (42%) portadores do gene mutante.

A taxa de resposta global confirmada, avaliada através da resposta tumoral, incluindo a progressão da doença (estimada por um comitê de revisão independente de acordo com os critérios modificados da OMS), no grupo tratado com cetuximabe associado ao FOLFOX4 foi de 46% e no grupo tratado com FOLFOX4 apenas foi de 36% (IC 95%). A comparação entre os dois grupos tratados resultou em um *odds ratio* (OR) de 1.52 (95% CI, 0.98 - 2.36), porém este dado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,064$). A duração média da resposta também foi mais longa no grupo que recebeu o cetuximabe (9 *versus* 5.7 meses).

O estudo demonstrou que a combinação de FOLFOX4 e cetuximabe aumentou a taxa de resposta global nos pacientes que expressam a variante selvagem do gene KRAS em 61%, com OR de 2,54 (95% - IC, 1,24 - 5,23; $p 0,011$), que representa chance de resposta no mínimo duas vezes maior em comparação ao grupo que recebeu apenas FOLFOX4 (37%). A taxa de ressecção cirúrgica R0 de metástases também aumentou entre os pacientes portadores de KRAS selvagem tratados com FOLFOX4 e cetuximabe (9,8% dos pacientes) quando comparada aos pacientes que receberam apenas FOLFOX4 (4,1% dos pacientes).

Os pacientes portadores de mutações no gene KRAS, apresentaram resposta inversa, onde o tratamento com cetuximabe associado ao FOLFOX4 demonstrou taxa de resposta global menor, 33% em comparação com o grupo tratado apenas com FOLFOX4 (49%) e as taxas de ressecção foram similares em ambos os tratamentos (52% e 47% respectivamente). No entanto, esses resultados podem refletir o pequeno número de pacientes avaliados (99), devendo ser interpretados com cuidado, segundo os próprios pesquisadores.

A adição de cetuximabe ao FOLFOX4 levou a uma redução de 43% no risco de progressão da doença (*Hazard ratio (HR)* 0,57; $p = 0,0163$) em pacientes que expressavam a variante selvagem do gene KRAS. O mesmo grupo, quando comparado aos pacientes portadores do gene mutante, que receberam o cetuximabe associado ao FOLFOX4, também apresentou menor risco de progressão da doença (*HR* 0,4; $p = 0,0009$). Quando comparados os dois braços de tratamento (FOLFOX4 + cetuximabe versus FOLFOX4 apenas), entre o pacientes que apresentavam a variação mutante do gene, o resultado também foi inverso ao observado no grupo da variante selvagem.

Os resultados descritos estão sumarizados na tabela 2, onde foi acrescentado o valor do número necessário para tratar (NNT) relacionado à taxa de resposta global, calculado pela Secretaria-Executiva da CONITEC. O NNT relacionado a todos os pacientes randomizados ($n=337$) foi 10,0 (IC 95%, 4,1 - ∞), ou seja, de 10 pacientes tratados, um apresentou resposta completa ou parcial (remissão ou redução tumoral). Porém tanto a precisão quanto a confiabilidade deste dado estão comprometidos devido ao amplo intervalo de confiança apresentado. O NNT do subgrupo KRAS selvagem ($n= 134$) foi de 4,2 (IC 95%, 1,29 - ∞), foi necessário tratar 4 pacientes para que um apresentasse resposta completa ou parcial, com a mesma limitação do intervalo de confiança.

Os eventos adversos mais comuns, graus 3 e 4, foram neutropenia (30% versus 34%), rash cutâneo (11% versus 0,6%) e diarreia (8% versus 7%) para os grupos de pacientes tratados com cetuximabe em associação ao FOLFOX4 e pacientes tratados com FOLFOX4 apenas, respectivamente. No grupo tratado com a associação do cetuximabe com o 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. Quando foram realizadas a análises 35% dos pacientes tratados com cetuximabe e 30% tratado com o FOLFOX4 apenas já havia morrido, principalmente pela progressão da doença. De maneira geral, o tratamento com a associação do FOLFOX4 e cetuximabe mostrou-se bem tolerado. Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento com cetuximabe.

Tabela 2 – Resumo dos principais desfechos avaliados no estudo OPUS³⁴

Desfechos avaliados		Total de pacientes tratados (n = 337)		Subgrupo <i>KRAS</i> selvagem (n = 134)	
		FOLFOX 4 (n = 168)	FOLFOX 4 + cetuximabe (n = 169)	FOLFOX 4 (n = 73)	FOLFOX 4 + cetuximabe (n = 61)
Taxa de resposta global (completa + parcial)	percentual	36%	46%	37%	61%
	95% IC	29 - 44	38 - 53	26 - 49	47 - 73
	<i>OR</i>	1,52		2,54	
	95% IC	0,98 – 2,36		1,24 – 5,23	
	valor de <i>p</i>	0,064		0,011	
	NNT	10		4,2	
	95% IC	4,1 - ∞		2,6 – 10,9	
Taxa de ressecção R0		2,4% (4 pacientes)	4,7% (8 pacientes)	4,1% (3 pacientes)	9,8% (6 pacientes)

FOLFOX4 (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + oxaliplatina); IC – intervalo de confiança; *OR* – odds ratio; NNT – número necessário para tratar;

Estudo CRYSTAL (Van Cutsem et al., 2009)³⁵

Estudo clínico randomizado, multicêntrico, *open-label*, financiado pela Merck (Darmstadt), avaliou a eficácia da combinação do esquema de tratamento FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) em associação ao cetuximabe como primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático. A influência da variante do gene *KRAS*, selvagem ou mutante, na resposta clínica ao cetuximabe também foi avaliada retrospectivamente. O objetivo principal do estudo foi avaliar a sobrevida livre de progressão do tumor. Secundariamente foram avaliados o tempo de sobrevida global, a melhor taxa de resposta global e os desfechos relacionados à segurança do tratamento (incidência, eventos adversos, variáveis laboratoriais e sinais vitais). A melhor taxa de resposta global foi obtida através da relação de pacientes com resposta completa confirmada ou resposta parcial, persistentes por pelo menos 28 dias. O número de pacientes submetidos à cirurgia com intenção curativa foi prospectivamente analisado.

Os pacientes (n=1198) com câncer colorretal metastático foram randomizados para receber FOLFIRI isoladamente (n=599) ou FOLFIRI em associação a cetuximabe (n=599). No primeiro dia de cada ciclo de 14 dias, os pacientes receberam 180 mg/m² de irinotecano em infusão por 30 a 90 minutos, 200 mg/m² de leucovorin em infusão por 120 minutos, 400 mg/m² de fluorouracil em bolus e em seguida 2400 mg/m² por infusão contínua por 46 horas. O grupo da associação recebeu no primeiro dia de tratamento dose inicial de 400 mg/m² de cetuximabe em infusão por 120 minutos, e posteriormente 250 mg/m² em infusão por 60

minutos, semanalmente, seguido do esquema FOLFIRI, no primeiro dia do ciclo. O tratamento foi realizado até a progressão da doença, aparecimento de efeitos tóxicos não previstos ou interrupção. Efeitos tóxicos previamente estabelecidos, relacionados à quimioterapia, permitiram modificações no tratamento. A avaliação foi realizada a cada oito semanas até a progressão da doença, estabelecida por tomografia ou ressonância magnética. As avaliações de acompanhamento ocorreram a cada três meses, em um período de duração mediana de 29,9 meses (IC 95%, 29,1 - 30,5) e 29,4 meses (IC 95%, 28,8 - 30,4) nos grupos FOLFIRI + cetuximabe e FOLFIRI apenas, respectivamente.

A sobrevida livre de progressão no grupo tratado com FOLFIRI em associação ao cetuximabe foi de 8,9 meses (IC 95%, 8,0 a 9,5) comparada aos 8,0 meses (IC 95%, 7,6 a 9,0) do grupo tratado com FOLFIRI apenas. O *hazard ratio* (HR) para a sobrevida livre de progressão no grupo tratado com FOLFIRI em associação ao cetuximabe comparado com o grupo tratado com FOLFIRI apenas foi 0,85 (IC 95%, 0,72 a 0,99; $p=0,048$). Eventos de progressão ocorreram em 322 pacientes que receberam FOLFIRI e em 298 pacientes que receberam a associação com cetuximabe. O tempo de sobrevida global mediano foi de 18,6 meses e 19,9 meses para os grupos de tratamento FOLFIRI apenas e FOLFIRI associado ao cetuximabe, respectivamente. As respostas do tumor, completa e parcial, confirmadas ocorreram em 281 pacientes (46,9%) tratados com a associação FOLFIRI e cetuximabe, e em 232 pacientes (38,7%) tratados com FOLFIRI apenas, com OR de 1,40 (IC 95%, 1,12 a 1,77; $p = 0.004$). A taxa de cirurgias para metástases foi maior no grupo que recebeu a associação de cetuximabe com FOLFIRI, 7,0%, em comparação ao tratamento com FOLFIRI apenas, 3,7%, e a taxa de intenção curativa R0 foi de 4,8% versus 1,7% respectivamente, com OR de 3,02 (IC 95%, 1,45 a 6,27; $p = 0,002$). Os resultados encontram-se descritos na tabela 3.

Para a avaliação da influência da variante do gene KRAS em resposta ao cetuximabe, amostras (DNA extraído do material de biópsia) de 540 pacientes participantes do estudo foram submetidas a análises, sendo que 348 deles (64,4%) apresentaram a variante selvagem do gene e 192 pacientes (35,6%) apresentaram a variante mutada. Posteriormente Van Cutsem e colaboradores (2011)⁴¹ realizaram uma atualização desses dados, incluindo 523 amostras de pacientes (obtidas através de material previamente utilizado) para análise do status do tumor KRAS, aumentando a população avaliada para 89% (1063 pacientes dos participantes do estudo CRYSTAL)⁴¹. Destes pacientes, 666 apresentaram a variante selvagem do gene KRAS. O tempo de acompanhamento dos pacientes também foi prolongado (aproximadamente 46 meses) em relação à avaliação inicial do subgrupo realizada no estudo CRYSTAL. A sobrevida mediana livre de progressão para o grupo tratado com cetuximabe

associado ao FOLFIRI foi de 9,9 meses em comparação a 8,4 meses no grupo tratado apenas com FOLFIRI. O *hazard ratio* (HR) para sobrevida livre de progressão entre os pacientes foi de 0,696 (IC 95%: 0,558 a 0,867, $p = 0,0012$) em favor dos pacientes que receberam o tratamento com a combinação de FOLFIRI e cetuximabe⁴¹. O ganho de sobrevida global, com sobrevida (mediana) foi de 23,5 meses para os pacientes tratados com cetuximabe associado ao FOLFIRI e 20 meses para os pacientes tratados apenas com FOLFIRI (HR = 0,796, IC 95%: 0,670 - 0,946, $p = 0,0093$). O tratamento com cetuximabe e FOLFIRI foi também associado com um aumento estatisticamente significativo na taxa de resposta comparado ao tratamento com FOLFIRI apenas (57,3% e 39,7% respectivamente). O *odds ratio* (OR) ajustado para uma resposta tumoral no grupo que recebeu o tratamento com a combinação FOLFIRI e cetuximabe foi 2,069 (IC 95%, 1,515 a 2,826; $p < 0,001$). A taxa de cirurgia de metástases foi maior no grupo de pacientes com KRAS selvagem tratado com FOLFIRI associado ao cetuximabe, do que no grupo que foi tratado com FOLFIRI isoladamente (7,9% versus 4,6%; OR 1,823; IC 95%, 0,957 a 3,472; $p = 0,0633$), assim como a taxa de ressecção R0 de metástases com intenção curativa antes da progressão da doença (5,1% versus 4,6%; OR 2,650; IC 95%, 1,083 a 6,490; $p = 0,0265$)⁴¹. Os resultados encontram-se sumarizados na tabela 3, onde foram apresentados os valores do número necessário para tratar (NNT) relacionado à taxa de resposta global, calculado pela Secretaria-Executiva da CONITEC. O NNT relacionado a todos os pacientes randomizados ($n = 1198$) foi 5,0 (IC 95%, 2,6 - ∞), ou seja, 5 pacientes foram tratados para que um apresentasse resposta completa ou parcial (remissão ou redução tumoral) e o NNT do subgrupo KRAS selvagem ($n = 666$) foi de 2,5 (IC 95%, 1,29 - ∞), 2 ou 3 pacientes tratados para que um apresentasse resposta completa ou parcial. Também foi possível verificar a mesma limitação em relação aos amplos intervalos de confiança, onde tanto a precisão quanto a confiabilidade estão comprometidas.

Eventos adversos descritos no estudo CRYSTAL, graus 3 e 4, foram mais frequentes no grupo de tratamento que recebeu a combinação FOLFIRI e cetuximabe do que no grupo que recebeu apenas FOLFIRI: reações cutâneas (grau 3; 19,5% versus 0,2%, respectivamente), reações infusionais (2,3% versus 0%, respectivamente) e diarreia (15,7% versus 10,5%, respectivamente)³⁵.

Limitações dos estudos:

- O estudo OPUS³⁴ trata-se de um estudo de fase II.
- O estudo CRYSTAL³⁵ avalia como objetivo principal do estudo, a sobrevida livre de progressão do tumor. Na avaliação dos benefícios clínicos obtidos para avaliação e aprovação de novas tecnologias, a sobrevida global é considerada o principal desfecho

clínico. Os autores destacam o desfecho onde a tecnologia solicitada demonstrou melhores resultados, utilizando o mesmo para a realização da avaliação econômica apresentada.

- A associação do cetuximabe à quimioterapia aumentou a incidência de eventos adversos, especialmente no estudo CRYSTAL³⁵.
- Foram relatadas altas taxas de descontinuação no tratamento com o cetuximabe e na quimioterapia em ambos os grupos do estudo OPUS (no grupo tratado com a associação: Cetuximabe - 23%; quimioterapia - 30%; ambos - 9%).

Tabela 3 – Resumo dos principais desfechos avaliados no estudo CRYSTAL^{35, 41}

Desfechos avaliados		Total de pacientes tratados (n = 1198)		Subgrupo <i>KRAS</i> selvagem (n = 666)	
		FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI + cetuximabe (n = 599)	FOLFIRI (n = 350)	FOLFIRI + cetuximabe (n = 316)
Sobrevida livre de progressão (SLP)	Evento de Progressão nº (%)	322 (53,8)	298 (49,7)	189 (54,0)	146 (46,2)
	<i>HR</i> 95% IC	0,85 0,72 – 0,99		0,696 0,558 – 0,867	
	valor de <i>p</i>	0,048		0,0012	
	Meses de SLP (Mediana - 95% IC)	8,0 meses (7,6 – 9,0)	8,9 meses (8,0 – 9,5)	8,4 meses (7,4 – 9,2)	9,9 meses (9,0 – 11,3)
Sobrevida global (SG)	Meses de SG (Mediana - 95% IC)	18,6 meses (16,6 – 19,8)	19,9 meses (18,5 – 21,3)	20,0 (17,4 – 21,7)	23,5 (21,2 – 26,3)
	<i>OR</i> 95% IC	0,93 0,81 – 1,07		<i>HR</i> 0,796 0,670 – 0,946	
	valor de <i>p</i>	0,31		0,0093	
Taxa de resposta global (completa + parcial)	%	38,7	46,9	39,7	57,3
	<i>OR</i> 95% IC	1,40 1,12 – 1,77		2,069 1,52 – 2,83	
	valor de <i>p</i>	0,004		< 0,001	
	NNT 95% IC	5,0 2,6 - ∞		2,5 1,29 - ∞	
Respostas nº (%)	Completa	2 (0,3)	3 (0,5)	0	3 (0,9)
	Parcial	230 (38,4)	278 (46,4)	139 (39,7)	178 (56,3)
	Doença estável	280 (46,7)	224 (37,4)	162 (46,3)	100 (31,6)
Taxa de ressecção R0	%	1,7 % (10 pacientes)	4,8 % (29 pacientes)	4,6 % (16 pacientes)	5,1 % (16 pacientes)
	<i>OR</i> 95% IC	3,02 1,45 – 6,27		2,65 1,083 – 6,49	
	valor de <i>p</i>	0,002		0,0265	

FOLFIRI (5-fluorouracil/5-FU + leucovorin + irinotecano); *HR* – hazard ratio; *IC* – intervalo de confiança; *OR* – odds ratio; *NNT* – número necessário para tratar;

Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca no Medline e obteve como resultado 54 referências, porém nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório, por não se tratar de ensaios clínicos randomizados, ou por já terem sido citados pelo demandante.

4.2 Análise de Custo-efetividade

Estudo de avaliação econômica enviado pelo demandante:

Estudo: Asseburg et al. Cost-Effectiveness of Targeted Therapy With Cetuximab in Patients With *K-ras* Wild-Type Colorectal Cancer Presenting With Initially Unresectable Metastases Limited to the Liver in a German Setting. *Clinical Therapeutics*/Volume 33, Number 4, 2011⁴².

O estudo de avaliação econômica enviado não se trata do mesmo cenário proposto pelo demandante. O estudo compara o uso do cetuximabe versus o uso de bevacizumabe.

Estudo de avaliação econômica nacional realizada pelo demandante:

Objetivo

O demandante realizou duas análises de custo-efetividade: a primeira comparando a terapia combinada com cetuximabe mais FOLFIRI (irinotecano, leucovorin e 5-fluorouracil) versus FOLFIRI isolado, e a segunda avaliando a terapia combinada de cetuximabe mais FOLFOX (oxaliplatina, leucovorin e 5-fluoruracil) versus FOLFOX isolado, como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer colorretal do tipo KRAS selvagem com metástase hepática exclusiva não ressecável, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de aumentar as taxas de ressecção R0 secundária e aumentar a sobrevida dos pacientes.

Estrutura do Modelo

Foi elaborado um modelo de Markov, FIGURA 2, que simulou a progressão da doença e sobrevida de uma coorte de pacientes do tratamento de primeira linha e linhas subsequentes em progressão, contemplando o benefício de sobrevida aumentada após

sucesso da cirurgia curativa. Foram considerados ciclos de Markov de 1 mês e os resultados foram projetados por 20 anos para refletir o horizonte máximo de vida dos pacientes (*lifetime*).

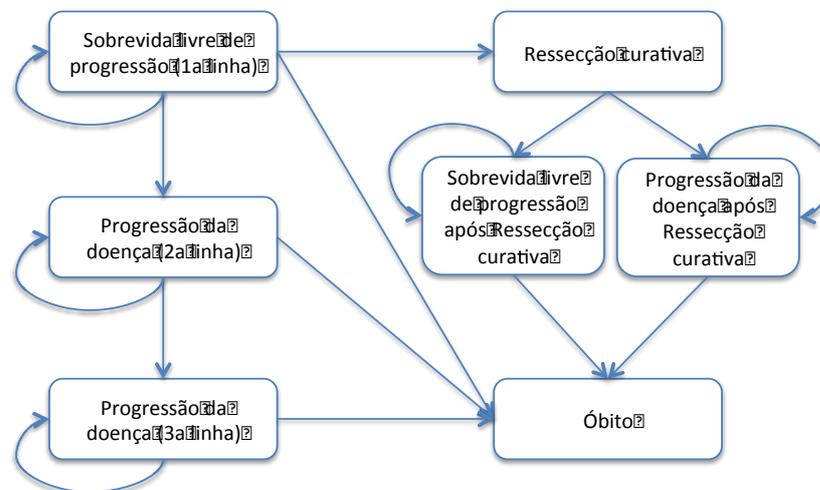


FIGURA 2. MODELO DE MARKOV, ENVIADO PELO DEMANDANTE.

Considerou-se que todos os pacientes iniciariam o modelo com câncer colorretal KRAS selvagem e metástase hepática exclusiva não ressecável e receberiam tratamento com cetuximabe + FOLFIRI ou FOLFIRI isolado na primeira análise e tratamento com cetuximabe + FOLFOX ou FOLFOX isolado na segunda análise. Parte dos pacientes tratados seriam elegíveis à cirurgia e teriam sucesso na ressecção R0, passando para o estado de sobrevida livre de progressão após ressecção curativa. Os pacientes poderiam experimentar ainda progressão da doença após a ressecção curativa e passariam para tratamento de segunda linha.

Os pacientes não elegíveis para ressecção curativa poderiam permanecer livres de progressão no tratamento de primeira linha ou poderiam progredir para segunda linha de tratamento. Pacientes progredindo para segunda linha receberiam tratamento com FOLFOX caso tivessem recebido FOLFIRI em primeira linha ou seriam tratados com FOLFIRI caso tivessem recebido FOLFOX em primeira linha. Pacientes em tratamento de segunda linha poderiam progredir ainda para terceira linha de tratamento, na qual receberiam melhor cuidado de suporte. De todos os cenários foi considerado o risco de morte dos pacientes.

Para a análise comparando cetuximabe + FOLFIRI versus FOLFIRI isolado foram considerados os resultados da análise de subgrupo de pacientes com KRAS selvagem do estudo CRYSTAL.

Para a análise comparando cetuximabe + FOLFOX versus FOLFOX isolado foram considerados os resultados da análise de subgrupo de pacientes com KRAS selvagem do estudo OPUS.

A duração dos tratamentos de primeira linha foi limitada a um máximo de 24 semanas ou até a ressecção, progressão ou óbito, dependendo do que ocorresse primeiro. Pacientes candidatos à ressecção R0 seriam submetidos à cirurgia após 16 semanas de tratamento.

Para estimar o percentual de pacientes que se tornariam elegíveis à ressecção R0 após tratamento de primeira linha com os diferentes comparadores incluídos na análise, foram considerados os percentuais de pacientes submetidos à ressecção R0 no estudo CELIM⁴⁰, que incluiu somente pacientes com metástase hepática exclusiva inicialmente não ressecável. O percentual de pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa no grupo cetuximabe + FOLFIRI foi de 43% e entre os pacientes tratados com cetuximabe + FOLFOX este percentual foi de 40%. As estimativas do percentual de pacientes submetidos à ressecção curativa nos tratamentos isolados foram obtidas do estudo de Tournigand e colaboradores (2004)³³. Este estudo reportou uma taxa de ressecção curativa de 9% para pacientes tratados com FOLFIRI e 22% para pacientes tratados com FOLFOX.

A sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção R0 foi projetada a partir dos resultados do acompanhamento de um registro de pacientes com câncer colorretal e metástase hepática inicialmente não ressecável e que, através de quimioterapia, foram levados a um estado que permitiu a ressecção, publicado por Adam e colaboradores (2004)³⁰.

Pacientes que não se tornassem elegíveis à ressecção R0 continuariam em tratamento de primeira linha até a progressão, óbito ou até que fossem atingidas 24 semanas de tratamento. As probabilidades de transição para morte ou para terceira linha a partir do tratamento de segunda linha foram estimadas considerando-se os resultados do estudo de Tournigand e colaboradores (2004)³³. Como detalhado anteriormente, considerou-se que pacientes submetidos ao tratamento de primeira linha com FOLFIRI isolado ou cetuximabe + FOLFIRI receberiam tratamento com FOLFOX após a progressão para segunda linha. Pacientes submetidos ao tratamento de primeira linha com FOLFOX isolado ou cetuximabe + FOLFOX receberiam tratamento com FOLFIRI após progressão para segunda linha. As probabilidades de transição a partir dos estados de tratamento de segunda ou terceira linha foram consideradas as mesmas independente do tratamento recebido em primeira linha.

Pacientes progredindo para terceira linha de tratamento seriam tratados com o melhor cuidado de suporte. As probabilidades de transição para morte a partir do tratamento de terceira linha foram estimadas com base nos resultados do estudo de Jonker et al. (trabalho não descrito nas referências bibliográficas do demandante), considerando-se os resultados de sobrevida do grupo recebendo melhor cuidado de suporte.

Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, considerando: medicamentos para tratamento de primeira linha, tratamento de eventos adversos, cirurgia de ressecção, medicamentos para tratamento após progressão, melhor cuidado de suporte e follow-up dos pacientes. Não foram incluídos na análise os custos associados à realização do teste de KRAS para identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento, pois este será custeado pela Merck S.A. caso o cetuximabe seja incorporado à lista de reembolso do SUS.

Custo de tratamento com cetuximabe

O modelo considerou o valor de R\$ 453,61 para a apresentação do cetuximabe com 100 mg. Este valor corresponde ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 0% publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. O valor incremental da tecnologia isolada para o protocolo do tratamento de 1 paciente é de, aproximadamente R\$30.000,00, pois o protocolo de tratamento necessita de 6375mg (este valor não é o valor do custo total da avaliação econômica).

Limitações do estudo

Modelo

Na descrição do modelo, o demandante descreve ciclos de Markov de 1 mês com dados extrapolados para 20 anos de modelagem para refletir o horizonte temporal máximo de vida dos pacientes. No entanto, o demandante não justifica o uso de ciclos de 1 mês. As diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB)⁴³ deixam o acompanhamento do paciente ao longo do tratamento de escolha livre pelo médico, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)⁴⁴ recomenda que o paciente receba o protocolo de 16 semanas do uso do cetuximabe associado ao FOLFIRI ou ao FOLFOX e ao final deste período o paciente seja reavaliado para possível indicação cirúrgica, além disso, os dois ensaios clínicos, OPUS³⁴ e CRYSTAL³⁵, usados pelo demandante não realizaram acompanhamento mensal dos pacientes, variando as avaliações entre 2 e 3 meses. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴⁵

sugere na sua diretriz que após o início do tratamento de primeira linha o acompanhamento para reavaliação da reversão da metástase para ressecção deve ser realizada em 2 meses. O outro ponto a ser discutido é que as estimativas utilizadas que atingem 20 anos para o horizonte temporal de *lifetime* não parecem refletir o “mundo real”, pois segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)² a idade de maior incidência de câncer colorretal, na população brasileira, ocorre em pacientes idosos, e nos ensaios OPUS³⁴ e CRYSTAL³⁵ os pacientes têm média de idade de 60 anos, e a expectativa de vida no Brasil, segundo o IBGE⁴⁶, aos 60 anos, é menor que 20 anos na média da população geral. Além disso, os ensaios OPUS³⁴ e CRYSTAL³⁵ mostram na curva de sobrevida geral dos pacientes que receberam tratamento com cetuximabe que menos de 50% sobreviverão após 3 anos e menos de 20% sobreviverão 5 anos, respectivamente. O CADTH⁴⁷ recomenda que para analisar o impacto gerado pela extrapolação dos dados no horizonte temporal, análises alternativas com outros horizontes temporais deveriam ser apresentadas para que o tomador de decisão tenha dados para ponderar a incerteza gerada. Esta alternativa não foi apresentada pelo demandante.

O demandante propõe um modelo de Markov com seus estados de transição. No entanto, o modelo pressupõe o início da coorte com os pacientes livres de progressão da doença e que parte destes terão resposta de reversão para ressecção da metástase do fígado. Além disso, a estrutura do modelo apresenta um erro na transição da progressão da doença pós-ressecção curativa para o tratamento de segunda ou terceira linha, posteriormente o demandante apresenta uma tabela com transições possíveis no modelo que também traz informações confusas. Além disso, não foi considerada a taxa de morbidade intra-operatório da cirurgia de ressecção R0, taxa de aproximadamente 35% no estudo CELIM⁴⁰. Outro ponto confuso no modelo de Markov apresentado é que o uso do cetuximabe associado ao FOLFIRI ou FOLFOX não pode ser mantido durante os ciclos de Markov, ele deve ser utilizado para o tratamento de primeira linha, mas posteriormente deve seguir a diretriz de tratamento de 16 semanas e depois evoluir para o tratamento de segunda e terceira linha. Portanto, a avaliação econômica não deveria ter sido realizada por um modelo de Markov e sim por uma árvore de decisão simples seguindo o racional do tratamento até que o tratamento de terceira linha fosse alcançado⁴⁸.

Nos dados de eficácia apresentados pelos demandantes são apresentados dados para o desfecho sobrevida global e progressão livre de doença. Para o modelo do FOLFIRI a transição para o estado de morte, na comparação, não mostra diferença estatisticamente significativa, e os eventos adversos são maiores no grupo que recebe o cetuximabe associado, sendo assim no racional custo-efetividade o estudo CRYSTAL⁴¹ mostra que o uso associado do

cetuximabe ao protocolo FOLFIRI é mais custoso, não tem eficácia adicional e aumenta os eventos adversos, sendo uma tecnologia considerada dominada. Mesmo assim, a avaliação econômica apresenta um valor de custo efetividade incremental. Para o uso associado do cetuximabe ao FOLFOX versus FOLFOX isolado o estudo OPUS³⁴ apresenta um *HR* 0,796 ($p=0,0093$) e uma diferença de tempo da mediana de sobrevida de 3,5 meses. Desta forma, não está claro os valores absolutos utilizados no modelo de transição para o estado de morte no modelo.

O demandante apresenta dados de sobrevida livre de progressão advindos dos dois ensaios clínicos, mas para estimar a transição de pacientes que se tornariam elegíveis à ressecção R0 após o tratamento de primeira linha os autores utilizam as taxas de ressecção R0 do estudo CELIM⁴⁰, que é um estudo fase II, não comparativo ao protocolo isolado de FOLFOX ou FOLFIRI, baseado em uma amostra de 106 casos. O demandante apresenta uma taxa de ressecção R0 de 43% para os pacientes que utilizaram o cetuximabe associado ao FOLFIRI e de 40% para os pacientes que utilizaram o cetuximabe associado ao FOLFOX, que não apresentam relação com os valores do estudo CELIM⁴⁰ que traz valores de ressecção R0 de 30% para o uso do cetuximabe associado ao FOLFIRI e de 35% do uso do cetuximabe associado ao FOLFOX. Para estimar a probabilidade no grupo isolado, o demandante recorre ao estudo GERCOR³³, que é um estudo fase III, de uso isolado de FOLFIRI versus FOLFOX, que acompanharam 220 pacientes, e obtiveram uma taxa de ressecção R0 para o uso isolado do FOLFIRI de 9% e para o uso isolado do FOLFOX de 22%. Ainda assim, o uso do estudo CELIM⁴⁰ e do estudo GERCOR³³ para popular o modelo não é justificável, já que a população destes estudos não é a mesma proposta para incorporação e os ensaios clínicos OPUS³⁴ e CRYSTAL⁴¹ tem dados de comparação direta da taxa de ressecção R0, que foi de 10% no uso de cetuximabe associado ao FOLFOX e de 3% para o uso isolado do FOLFOX e com taxas de 7,9% para o uso do cetuximabe associado ao FOLFIRI e de 4,6% para o uso isolado. Desta forma, para melhor estimativa da análise de custo-efetividade, seria necessário que o modelo, os valores probabilísticos de transição fossem revisados para fornecer valores mais confiáveis para qualquer tomada de decisão. Além disso, uma recente meta-análise⁴⁹ do uso do cetuximabe associado à quimioterapia mostrou que a associação de cetuximabe aumentou a taxa de ressecção R0, somente em 7%.

Custos

Os custos foram apresentados em tabelas com o valor da prova de função hepática sem referência. Além disso, alguns valores dos custos ponderados não estão de acordo com os valores apresentados. Comparando os valores do banco de preço e da CMED, os valores estão

diferente devido à data que foi realizada a mineração dos dados no sistema de consulta pública do ministério da saúde pelo demandante com os valores atuais. Desta forma, os valores do custo total, apresentados nas tabelas abaixo pelo demandante, podem sofrer alguma variação, mas estão contempladas na análise de sensibilidade. O custo do procedimento cirúrgico não foi ponderado, pois segundo Adam e colaboradores (2004)³⁰ a taxa de cirurgia foi maior que 1,5 cirurgias por paciente e o demandante não utilizou esta ponderação.

Assim, os valores de efetividade de anos de vida do uso do cetuximabe associados à quimioterapia estão superestimados e a efetividade da quimioterapia isolada está subestimada, tornando a razão de custo efetividade apresentada não suficientemente robusta.

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade – Cetuximabe + FOLFIRI versus FOLFIRI, apresentado pelo demandante.

Desfechos	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Custo total	R\$47.282	R\$10.841	R\$36.441
Anos de vida	4,0711	2,1786	1,8924
RCEI (por ano de vida salvo)			R\$ 19.256

* RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental

Tabela 5. Resultados de custo-efetividade – Cetuximabe + FOLFOX versus FOLFOX

Desfechos	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX	Incremental
Custo total	R\$47.05	R\$10.468	R\$36.577
Anos de vida	3,8896	2,7823	1,1073
RCEI (por ano de vida salvo)			R\$ 33.032

* RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental

4.3 Análise de Impacto Orçamentário

População elegível:

De acordo com dados de um relatório global sobre o câncer colorretal, apresentados pelo demandante, foram estimados para o ano de 2010, 34.801 casos de câncer colorretal estágio IV no Brasil. Considerando-se um crescimento de 3% desta população ao ano, seriam projetados 38.028 pacientes com câncer colorretal estágio IV no ano de 2013 chegando a 42.801 pacientes no ano de 2017. No entanto, esta incidência não tem referência citada no texto do demandante e este número parece estar equivocado, pois segundo o INCA² foram estimados 30.140 novos casos de câncer por ano, mas o INCA não tem epidemiologia com dados divididos por estágio da doença ou da evolução destes pacientes. No entanto, um estudo encomendado pelo programa do *National Health Service* do Reino Unido, sob responsabilidade do NICE⁵⁰, realizou um levantamento em 2008 de uma coorte baseada em registros de 29.472 pacientes tratados na Inglaterra e no País de Gales, e encontraram que 24,11% (7106 casos) eram pacientes com metástase de fígado não ressecável. Para estimar o número de pacientes com o tipo KRAS selvagem, o demandante utiliza uma referência de uma meta-análise⁵¹ para extração desta taxa de pacientes, e encontrou que 62% dos pacientes tinham o diagnóstico genético do tipo KRAS selvagem, esta taxa está de acordo com as taxas encontradas no ensaio clínico CRYSTAL³⁵, que estudou 1198 pacientes. A taxa de crescimento anual de 3% utilizada pelo demandante está um pouco acima da estimada pelo IBGE de 1,5%, no BRASIL.

Portanto, o pior cenário para o impacto orçamentário para o SUS no BRASIL, se todos os pacientes no BRASIL iniciassem o uso do cetuximabe associado à quimioterapia pelo SUS, é demonstrado abaixo:

Pacientes com câncer colorretal no Brasil (30.140+3% -> ajuste para 2013) que multiplicado pela taxa de pacientes com metástase de fígado não ressecável (=0,2411) e multiplicado pela taxa de pacientes com resultado do teste genético identificado como do tipo KRAS selvagem (0,62) = 4641 pacientes, que seriam potenciais usuários da nova tecnologia, estes se multiplicado pelo valor do custo incremental do tratamento com a associação do cetuximabe (R\$19.000 - 33.000) será de aproximadamente R\$ 88.170.433,00 a 153.138.120,00 por ano.

Na tabela 6, o demandante apresenta a projeção do número de pacientes que seriam elegíveis à terapia proposta.

Tabela 6 - Projeção do número de novos casos de câncer colorretal metastático elegíveis à terapia de conversão por ano no Brasil, apresentados pelo demandante.

Parâmetros populacionais	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes com câncer colorretal - Estágio IV	38.028	39.169	40.344	41.554	42.801
% Pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde	61%	61%	61%	61%	61%
Número de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde	23.197	23.893	24.610	25.348	26.109
% Pacientes tratados com quimioterapia	73,9%	75,5%	77,1%	78,6%	78,6%
Número de pacientes tratados com quimioterapia	17.141	18.033	18.964	19.935	20.533
% Pacientes tratados com quimioterapia em primeira linha	53%	53%	53%	53%	53%
Número de pacientes tratados com quimioterapia em primeira linha	9.084	9.558	10.051	10.565	10.882
% Pacientes testados para o status KRAS	25,0%	50,0%	55,0%	60,0%	60,0%
Número de pacientes testados para o status KRAS	2.271	4.779	5.528	6.339	6.529
% Pacientes com KRAS selvagem	62%	62%	62%	62%	62%
Número de pacientes com KRAS selvagem	1.408	2.963	3.427	3.930	4.048
% Pacientes elegíveis para terapia de conversão	25%	25%	25%	25%	25%
Número de pacientes elegíveis para terapia de conversão	352	741	857	983	1.012

No entanto, é conhecido que nem todos os pacientes são tratados pelo SUS, o demandante estima que 61% seriam usuários do SUS, mas não apresenta fonte deste dado. Segundo dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP), somente uma parte deste pacientes receberiam tratamento de quimioterapia, aproximadamente 75%. O demandante estima que destes, somente 53% receberiam quimioterapia de primeira linha e que somente 25% destes seriam testados geneticamente, 62% receberiam o status de KRAS selvagem e somente 25% seriam elegíveis para terapia de conversão segundo o estudo POTEST (2012) que não aparece na referência bibliográfica do demandante e não foi possível ser identificado, tabela 6.

Alguns pressupostos para redução do número de pacientes usuários da nova tecnologia são exagerados e sem fontes robustas. O primeiro item desta tabela que está

confuso é o número de pacientes que receberão tratamento de quimioterapia seguido de número de pacientes que receberão quimioterapia de primeira linha. Se a proposta é o uso do cetuximabe associado à quimioterapia, somente a taxa de pacientes tratados com quimioterapia na primeira linha faz sentido. Segundo, a taxa de pacientes elegíveis para terapia de conversão não tem referência. Além disso, a capacidade de implementação e o número dos testes para identificar os pacientes com o status KRAS selvagem deve ser realizada de forma separada em acordo bilateral. Sendo assim, abaixo recalculamos a tabela com o número de pacientes a serem tratados se a incorporação for realizada pelo SUS.

Tabela 7. Projeção do número de novos casos de câncer colorretal metastático elegíveis à terapia de conversão por ano no Brasil, ajustado pela CONITEC, com possíveis valores que podem variar.

Parâmetros populacionais	2013	2014	2015	2016	2017
Pacientes com câncer colorretal - Estágio IV	31044	32907	33894	34911	35958
% Pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde	61 - 70%	61 - 70%	61 - 70%	61 - 70%	61 - 70%
Número de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde	18937 - 21731	19505 - 22383	20090 - 23054	20693 - 23746	21314 - 24458
% Pacientes tratados com quimioterapia em primeira linha	53 - 65%	53 - 65%	53 - 65%	53 - 65%	53 - 65%
Número de pacientes tratados com quimioterapia em primeira linha	10037 - 14125	10338 - 14549	10648 - 14985	10967 - 15435	11296 - 15898
% pacientes que o demandante irá testar	25%	25%	25%	25%	25%
Número de pacientes que o demandante irá testar	2509 - 3531	2584 - 3637	2662 - 3746	2742 - 3859	2824 - 3974
% Pacientes com KRAS selvagem	62%	62%	62%	62%	62%
Número de pacientes com KRAS selvagem	1556 - 2189	1602 - 2255	1650 - 2323	1700 - 2392	1751 - 2464
% Pacientes elegíveis para terapia de conversão	25 - 50%	25 - 50%	25 - 50%	25 - 50%	25 - 50%
Número de pacientes elegíveis para terapia de conversão	389 - 1095	401 - 1128	413 - 1161	425 - 1196	438 - 1232

Segundo o demandante o cenário projetado após a incorporação do cetuximabe, considera que, a partir do ano de 2013, o cetuximabe começaria a aumentar sua participação de mercado após a incorporação. Esta incorporação seria lenta, com 2% de *market-share* no primeiro ano, atingindo 16% no quinto ano após a incorporação, como detalhado na tabela 8, em função da necessidade da estruturação paralela de equipes multidisciplinares e cirurgiões para o acompanhamento dos pacientes.

Apresentando o número de pacientes a serem tratados pela nova tecnologia ao longo dos anos, como pode ser verificado na tabela 9.

Tabela 8. Market share projetado após a incorporação do cetuximabe ao SUS

Alternativas	2013	2014	2015	2016	2017
Cetuximabe + FOLFIRI/FOLFOX	2%	6%	10%	13%	16%
FOLFIRI/FOLFOX	98%	94%	90%	87%	84%

Tabela 9. Número de pacientes em diferentes fases de acompanhamento ao longo dos anos – Cenário base (parte dos pacientes tratados com cetuximabe + FOLFIRI)

Ano do diagnóstico					
Ano de seguimento	2013	2014	2015	2016	2017
1	7	27	35	63	67
2	0	6	23	30	53
3	0	0	4	15	20
4	0	0	0	2	9
5	0	0	0	0	1
Total	7	33	62	110	150

No entanto, os valores apresentados na tabela acima são baseados em coortes e com pressuposições sem referência de *market share*.

Ao final o demandante finaliza a análise do impacto orçamentário multiplicando os custos gerados na análise de custo-efetividade pelo número estimado de pacientes que utilizariam a tecnologia comparando com o caso base do cenário atual e chega aos valores incrementais apresentados na tabela 10.

TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS

Impacto orçamentário	2013	2014	2015	2016	2017
Cenário atual	R\$1.948.683	R\$4.314.133	R\$5.101.817	R\$5.666.386	R\$5.779.338
Cenário projetado	R\$2.223.097	R\$5.361.782	R\$6.405.317	R\$7.997.982	R\$8.199.110
Incremental	R\$274.415	R\$1.047.648	R\$1.303.499	R\$2.331.596	R\$2.419.772

No entanto, o valor apresentado do impacto orçamentário não pode ser verificado pela descrição do texto enviado pelo demandante para confirmação dos valores obtidos.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Condições e considerações dos órgãos reguladores, europeu (EMA) e americano (FDA), para registro do cetuximabe:

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) – UNIÃO EUROPEIA

O CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) baseado em revisão dos dados de qualidade, segurança e eficácia, considerou por consenso que a razão risco/benefício do cetuximabe em combinação com irinotecano, no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, após falha da terapia citotóxica incluindo irinotecano, foi favorável e, portanto autorizou comercialização.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (www.fda.gov) - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O FDA concedeu aprovação ao cetuximabe para uso em combinação com FOLFIRI (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático, expressando EGFR, gene KRAS selvagem. A aprovação foi baseada na análise retrospectiva de subgrupo de pacientes de acordo com o status de mutação do gene KRAS, realizada no estudo CRYSTAL e em outros dois estudos suportes, o estudo OPUS e o estudo CA225025 (estudo multicêntrico de fase III, que comparou a associação de cetuximabe a BSC (best supportive care = medidas para proporcionar ação paliativa aos sintomas e melhorar a qualidade de vida, ao máximo possível) versus BSC apenas.

Recomendação de incorporação das agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS):

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) (www.nice.org.uk) – REINO UNIDO

Deliberou a favor da incorporação do cetuximabe no tratamento associado à quimioterapia, com restrições, após diversas correções que também foram apontadas neste relatório, principalmente em relação aos valores de benefícios utilizados no modelo econômico⁵². Conforme indicação autorizada, é recomendado para primeira linha de

tratamento do câncer colorretal metastático nas seguintes situações, obrigatoriamente: tumor colorretal primário ressecado ou potencialmente ressecável; metástase hepática exclusiva irressecável; o paciente deve ser elegível à cirurgia para ressecção do tumor primário e à cirurgia hepática caso a metástase se torne ressecável, após tratamento com cetuximabe. As condições são as mesmas para a utilização com irinotecano (FOLFIRI), somadas à intolerância ou contraindicação à oxaliplatina. Os pacientes devem receber o tratamento por até 16 semanas, quando devem ser avaliados quanto à realização de cirurgia de ressecção.

DEPARTMENT OF HEALTH AND AGING – THERAPEUTICS GOODS ADMINISTRATION – AUSTRALIAN GOVERNMENT (<http://www.tga.gov.au>) – Austrália

Cetuximabe 2gm/mL, solução injetável, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer metastático colorretal, EGFR positivo, tumor KRAS selvagem, em situação de progressão da doença ou em casos de refratariedade à terapia baseada em irinotecano e oxaliplatina. Pode ser utilizado nas doses recomendadas em combinação com quimioterapia ou em monoterapia.

NATIONAL CENTRE FOR PHARMACOECONOMICS (NCPE) (<http://www.ncpe.ie>) – IRLANDA.

Não há registros.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH) (<http://www.cadth.ca>) – CANADÁ.

Não há registros.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do cetuximabe para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irressecáveis, em combinação com FOLFIRI

ou FOLFOX é baseada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, sendo apenas um deles de fase III, com nível de evidência 2B e grau de recomendação Bⁱ.

Os estudos apresentados demonstraram resultados clinicamente importantes com a adição de cetuximabe à quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI) em primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, como o aumento da taxa de resposta global, da sobrevida livre de progressão e da taxa de ressecção de metástases, em pacientes cujos tumores KRAS foram identificados com a variante selvagem. No entanto, de modo geral, as evidências apresentadas demonstram tamanho de efeito discreto para a ressecção R0 que resulta em um efeito de 1 a 3 meses de sobrevida global. Os resultados são pouco robustos quando traduzidos em números de pacientes necessários para tratar e pacientes cujos tumores hepáticos inicialmente irresssecáveis se tornam ressecáveis. Os estudos não apresentam dados efetivos de cura, além de apresentarem dados que evidenciam grande incidência de eventos adversos em pacientes tratados com o cetuximabe e alta taxa de descontinuação do tratamento.

A análise econômica encaminhada pelo demandante foi baseada nos dados dos estudos de eficácia e segurança, sendo extrapolados com a utilização de estudos diferentes e isolados que apresentavam uma efetividade maior e não se enquadravam na pergunta de pesquisa (PICO), comprometendo a robustez dos dados que foram utilizados para popular o modelo, e, portanto, também apresenta limitações importantes. Por conseqüência, a análise de impacto orçamentário apresenta-se subestimada devido ao uso de valores advindos da avaliação de custo-efetividade.

Neste sentido, os resultados apresentados com evidências limitadas sugerem que o benefício obtido com a tecnologia proposta é pouco representativo e não justifica sua incorporação em combinação com os esquemas FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas, conforme solicitado pelo demandante.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 17ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases

ⁱRelacionado a estudos observacionais do tipo “Observação de resultados terapêuticos”, da tabela da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

hepáticas exclusivas inicialmente irressecáveis. Os resultados são pouco robustos, além de apresentarem grande incidência de eventos adversos e alta taxa de descontinuação do tratamento. A análise econômica é limitada e a análise de impacto orçamentário apresenta-se subestimada. Dessa forma considerou-se que o benefício obtido com a tecnologia proposta é pouco representativo e não justifica sua incorporação no SUS.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 26/07/2013 e 14/08/2013. Foram recebidas 46 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 79, que tratou da demanda sobre “Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irressecáveis”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Figura 3), 60,9% (n=28) se referiram a contribuições de Instituições de saúde/Hospitais, 13% (n=6) de empresas, 6,5% (n=3) de Instituições de ensino, 6,5% (n=3) do Ministério da Saúde, 6,5% (n=3) de Sociedades médicas, 2,2% (n= 1) da Secretaria Estadual da Saúde, 2,2% (n= 1) de Associação de pacientes e 2,2% (n= 1) outros. No entanto ocorreu o preenchimento incorreto do formulário de consulta pública por alguns participantes (seleção equivocada do tipo de instituição). Ocorreu também inclusão de contribuições não pertinentes ao tema.

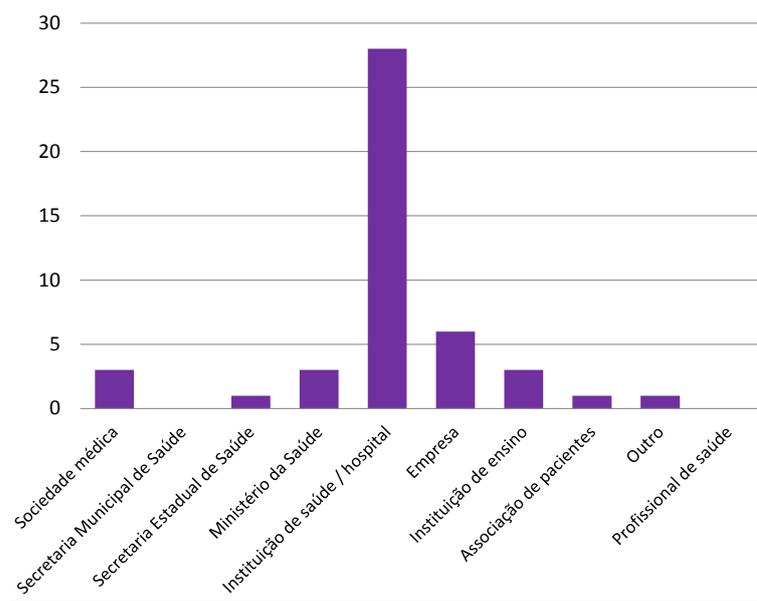


Figura 3 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 46 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme o quadro a seguir.

Tabela 11. Resumo e contribuições representativas da consulta pública.

Participantes da consulta pública		Contribuições	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
<p>Instituições de saúde/ Hospitais</p> <p>Instituições de ensino e</p> <p>Secretaria Estadual de Saúde</p>	<p>Resumo das contribuições médicas</p>	<p>“Permite maior taxa de ressecabilidade de metástases de neoplasia colorretal... com interferência na sobrevida... embasado por estudos controlados”.</p> <p>Descreveram a indicação do cetuximabe e relataram que gostariam que o cetuximabe fosse incorporado.</p>	<p>Os estudos e arquivos que foram citados e anexados nas contribuições já haviam sido avaliados e considerados neste relatório (Estudo Opus³⁴, Estudo Crystal^{35, 41} e NICE technology appraisal guidance 176⁵²).</p> <p>O Estudo Celim⁴⁰ foi incluído pelo demandante, mas excluído pela Secretaria Executiva da CONITEC por não preencher os critérios adequados de comparação (o estudo comparou cetuximabe associado à FOLFOX com cetuximabe associado à FOLFIRI).</p>
	<p>Resumo das contribuições da Clínica Oncológica Oncovida</p>	<p>Foi declarada posição favorável à incorporação do cetuximabe, justificada por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Associação do medicamento aos regimes padrão de quimioterapia, na prática clínica, representarem maiores taxas de repostas e maiores chances de realização de cirurgia, o que resultaria em vários casos de cura da doença; • Ser uma oportunidade de cura ao paciente jovem com metástase exclusiva, uma vez que estes pacientes seriam operados com sucesso; • Ter sido aprovado pelo NICE. 	<p>Foi citado estudo de Ye e colaboradores (2013)⁵³ que demonstra um benefício nas taxas de ressecções R0, resposta objetiva, sobrevida global em 3 anos e sobrevida global à favor do grupo que recebeu o cetuximabe. Porém o estudo foi conduzido em um grande centro que realizava mais de 2000 cirurgias hepáticas por ano.</p>
	<p>Principais considerações realizadas por Médico Oncologista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Não foram observados benefícios nem na sobrevida livre de progressão e nem na sobrevida global. Também não foi observado um aumento na taxa de ressecções hepáticas. Relatam aumento da toxicidade com o esquema capecitabina + oxaliplatina”; • “New EPOC study (abstract de Congresso – não publicado) – estudo fase III, pacientes com metástases hepáticas isoladas, potencialmente ressecáveis, KRAS wt. Avaliou a adição do cetuximabe a um esquema com fluoropirimidina + oxaliplatina. Neste estudo, a adição do cetuximabe foi deletéria, em relação à sobrevida livre de progressão, ocorrendo sua interrupção”. 	<p>Esta contribuição compartilha a mesma posição da CONITEC por julgar que os estudos apresentados não justificam a incorporação.</p>
	<p>Não descreveu atividade profissional</p>	<p>“Sou a favor da decisão da CONITEC. Ainda que cetuximab possa aumentar a taxa de resposta, os dados para conversão cirúrgica de metástases hepáticas são frágeis”.</p>	<p>Compartilha a mesma posição da CONITEC favorável a não incorporação. Anexou estudo de Ye e colaboradores (2013)⁵³ já comentado acima.</p>

<p>Ministério da Saúde</p>	<p>Resumo das contribuições médicas INCA - RJ</p>	<p>Declararam ser favoráveis citando experiências pessoais de sucesso com a utilização do medicamento no INCA (dados não publicados). Uma das contribuições considera positiva a conversão de pacientes até mesmo R1, cuja sobrevida deveria ser considerada.</p>	<p>O documento anexado em contribuição já havia sido avaliado e considerado neste relatório (NICE technology appraisal guidance 176⁵²).</p> <p>A ressecção de pacientes R1 não é o foco desta demanda para incorporação avaliada pela CONITEC.</p>
<p>Sociedade médica</p>	<p>Sociedade Brasileira de Oncologia clínica</p>	<p>Comentam sobre a importância da participação das Sociedades de especialidade na discussão de incorporação de novas tecnologias para o tratamento oncológico no SUS. Afirmam concordar com a recomendação da CONITEC por não incorporação do cetuximabe nesta indicação, realizando alguns comentários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “o estudo NEW EPOC não mostrou benefício da adição do cetuximabe ao FOLFOX... até com papel detrimental”. • “Os dados sobre taxa de cirurgia/conversão... provém de análises retrospectivas não planejadas”. • “Atualmente preferimos a combinação do cetuximabe com irinotecano e desfavorecemos a combinação com oxaliplatina. Quando estiver disponível na prática clínica, a pesquisa das mutações RAS (KRAS e NRAS) pode viabilizar a associação com oxaliplatina, conforme análise do estudo PRIME apresentada na ASCO 2013 e WCGI 2013”. • “Em pacientes selecionados, FOLFOXIRI pode ser uma opção para conversão, com a possibilidade de ser mais custo efetivo em casos selecionados para conversão do que o cetuximabe”. 	<p>A CONITEC avalia a excelência das tecnologias submetidas, e seu custo benefício, considerando a realidade do Sistema Único de Saúde. Ao avaliar a solicitação de incorporação do cetuximabe, na situação proposta, a CONITEC identificou em sua análise evidências científicas que apresentam benefícios pouco representativos com muitos eventos adversos. Dados os fatos, somados às evidências da utilização dos esquemas de quimioterapia na conversão de metástases hepáticas irressecáveis em ressecáveis, que constam das Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do Ministério da Saúde (DDT - Portaria SAS/MS nº 601, 26/06/2012), já disponibilizadas no SUS, não foi recomendada a incorporação da tecnologia.</p>
<p>Sociedade de Pacientes</p>	<p>Instituto Oncoguia</p>	<p>“Acrescentamos aos dados discutidos na Consulta Pública que o estudo New EPOC (ISRCTN22944367), apresentado no congresso da ASCO este ano, mostrou resultados de estudo randomizado quimioterapia versus quimioterapia associada a cetuximabe, como terapia de conversão, em pacientes com câncer colorretal metastático k-ras selvagem. O estudo teve que ser interrompido devido ao achado de que seria impossível provar superioridade do braço contendo cetuximabe. Este braço, aliás, obteve sobrevida livre de progressão pior que o braço contendo apenas quimioterapia (14,8 vs 24,2 meses). Fundamentação técnica-científica da modificação: Com base nos dados do estudo New EPOC, o Instituto Oncoguia não considera que seja seguro para os pacientes a incorporação de Cetuximabe como parte da terapia padrão de conversão em pacientes com câncer colorretal metastático para o fígado”.</p>	

Outros	Paciente	<p>“Como ex-paciente oncológica (me tratei de Linfoma de Hodgkin pelo sistema privado de saúde) sei que este remédio é importante para o tratamento dos pacientes oncológicos portadores da doença citada nesta consulta pública. O direito ao acesso de graça a este remédio é um direito ao qual nem se deveria pedir a opinião da sociedade civil, já que pagamos impostos para ter um sistema de saúde decente”.</p>	
Empresa	UNIMED	<p>“... No cenário da terapia de conversão, onde se tenta reduzir o tumor com quimioterapia para tentar torna-lo ressecável, taxa de resposta é o principal parâmetro de efetividade dessa estratégia. Quando a metastectomia tona-se factível, há a possibilidade de suspensão de quimioterapia para um paciente previamente com perspectiva de quimioterapia paliativa contínua. Isso gera além do impacto de qualidade de vida ao paciente, redução de custo de tratamento a fonte pagadora. Além disso, o paciente pode retomar suas atividades de trabalho, desonerando o sistema. Dessa forma, a estratégia de conversão com cetuximabe se mostra custo-efetiva ao sistema publico”.</p>	
Empresa	<p>Merck – Serono</p> <p>Pontos representativos discutidos pela empresa demandante, sobre as limitações apresentadas pela CONITEC</p>	<p>“A progressão da doença é um dos quatro desfechos categóricos para descrever a mudança na carga tumoral desenvolvidos pela Organização Mundial da Saúde e recentemente atualizados pelo grupo de trabalho RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)²... Entre todos os estudos clínicos randomizados controlados de terapia sistêmica para câncer de mama, câncer colorretal e câncer de pulmão de não pequenas células publicados no Journal of Clinical Oncology de 1975 a 2009, a proporção de estudos avaliando a sobrevida livre de progressão aumentou de 0% (1975 a 1984) para 26% no período de 2005 a 2009⁴.... o padrão ouro atual para a avaliação da eficácia de novas terapias contra o câncer é uma evidência de uma melhoria estatística e clinicamente significativa na sobrevida global e/ou na qualidade de vida...”</p> <p>“Em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, os avanços na quimioterapia levaram a uma melhora continuada na sobrevida: estudos clínicos recentes relatam sobrevidas medianas da ordem de 24 meses...”.</p>	<p>Não apresentaram dados ou evidências adicionais.</p> <p>O desfecho sobrevida global é o desfecho mais importante para o cenário proposto, já que não há evidências que a sobrevida livre de progressão aumente, com relevância clínica, a qualidade de vida. Dados os efeitos colaterais, a qualidade de vida tende a ser pior.</p> <p>O uso de sobrevida livre de progressão está em maior uso ultimamente, e sim, ela é uma tentativa de viabilizar o ensaio clínico de forma mais rápida. Porém não significa que ela tenha o mesmo valor ou substitua o desfecho mais relevante (<i>hard endpoints</i>), que do ponto de vista da CONITEC é a sobrevida global, na maioria dos cenários.</p> <p>O estudo referenciado é o Estudo Crystal³⁵ onde o número absoluto relatado, apresentado pelo grupo que recebe cetuximabe associado à FOLFIRI, 24 meses, é comparado ao grupo que recebeu quimioterapia apenas e apresenta sobrevida de 21 meses, corroborando o fato apontado pela CONITEC sobre um efeito discreto das evidências.</p>

		<p>“No estudo CRYSTAL, a incidência global de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 79,3% no grupo de tratamento cetuximabe-FOLFIRI e de 61,0% no grupo FOLFIRI (p<0,001)... mas essas reações foram passíveis de ser manejadas de acordo com modificações de tratamento definidas no protocolo clínico de pesquisa...”</p>	<p>Os dados apresentados demonstram a alta incidência de eventos adversos apontada neste relatório. As modificações de tratamento comentadas, como um manejo a fim de reduzir estes efeitos, não foram demonstradas nem mesmo no estudo em questão.</p>
--	--	--	---

A empresa demandante apresentou documento, comentando cada uma das limitações apresentadas pela CONITEC. Todos os pontos foram avaliados, porém não apresentaram dados ou evidências adicionais. Foram enviadas também respostas a cada crítica realizada pela CONITEC sobre o modelo econômico e demonstrados novos cálculos com modificações na análise de custo-efetividade, no horizonte de tempo da análise, considerando a taxa de morbidade intraoperatória e a taxa de 1,5 cirurgias por paciente. As novas análises mostraram que os valores de custo-efetividade estavam subestimados. As correções foram apresentadas de forma isolada, não refletindo o valor real da RCEI. Desta forma permanece o elevado grau de incerteza quanto aos valores apresentados pelo demandante na avaliação econômica e, portanto, não altera a recomendação inicial.

Durante a discussão no plenário foi comentado o artigo da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO Educational Book)⁵⁴ sobre agentes biológicos em câncer colorretal. O artigo expõe que, na última década (2003 – 2013), o surgimento de novas tecnologias para o tratamento do câncer colorretal em 2003, não trouxe avanços na área, sendo designada como a década perdida. Os agentes biológicos (bevacizumabe e cetuximabe) apresentaram discretos benefícios em 2003, apenas em associação com esquemas de quimioterapia citotóxica, já utilizados anteriormente⁵⁴.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/09/2013 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas inicialmente irresssecáveis.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 67/2013.

10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 56, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas irresecáveis no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas irresecáveis linha no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 240, de 11 de dezembro de 2013, pág. 79.

11. REFERÊNCIAS

- ¹ Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer/INCA. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2012. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf> - Acesso em: 16/04/2013.
- ² Instituto Nacional de Câncer/INCA. Ministério da Saúde. Tipos de Câncer. Colorretal disponível em <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>. Acesso em: 16/04/2013.
- ³ Diretrizes clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Câncer de Cólon: Tratamento Quimioterápico. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_colon-tratamento_quimioterapico.pdf - Acesso: 08/04/2013.
- ⁴ National Cancer Institute. Colon and Rectal Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal> – acesso em: 08/04/2013
- ⁵ Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal, 2001.
- ⁶ 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.
- ⁷ Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990; 77:1241-1246.
- ⁸ Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005; 23:9243-9249.
- ⁹ Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993; 71:4252-4266.
- ¹⁰ Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: time for a new staging system in advanced colorectal cancer? *J Clin Oncol*. 2006; 24:2702-2706.
- ¹¹ Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup, DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg*. 1984; 119:647-651.
- ¹² Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002; 235:759-766.
- ¹³ Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1261-1268.
- ¹⁴ Gurusamy KS, Imber C, Davidson BR. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review. *HPB Surg*. 2008; 2008:684150.
- ¹⁵ Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:1007-1011.

- ¹⁶ Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1992; 216:493-504.
- ¹⁷ Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71:975-979.
- ¹⁸ Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006; 202:468-475.
- ¹⁹ Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32:632-636.
- ²⁰ Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996; 224:509-520.
- ²¹ Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10:240-248.
- ²² Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005; 241:715-724.
- ²³ Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five- year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240:438-447.
- ²⁴ Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004; 239:818-825.
- ²⁵ Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2001;88:980-985.
- ²⁶ Domont J, Pawlik TM, Boige V, et al. Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2005;23:3086-3093.
- ²⁷ Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet.* 2008;371:963-965.
- ²⁸ Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5- fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999;10:663-669.
- ²⁹ Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:347-353.
- ³⁰ Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004; 240:644-657; discussion 657-658.
- ³¹ Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7:109-117.

- ³² Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005; 16:1311-1319.
- ³³ Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:229-237.
- ³⁴ Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10; 27(5):663-71.
- ³⁵ Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2; 360(14):1408-17.
- ³⁶ Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer do Cólon e Reto. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; Portaria nº 601 de 26 de junho de 2012; Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0601_26_06_2012.html
- ³⁷ Alekshun T, Garrett C. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *Cancer Control.* 2005 Apr; 12(2):105-10.
- ³⁸ Bokemeyer C 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.* 2011 Jul; 22(7):1535-46.
- ³⁹ Erbitux - bula do produto. www.4bio.com.br/download/pdf/137/137-erbitux.pdf - Acesso em: 16/04/2013.
- ⁴⁰ Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan; 11(1):38-47.
- ⁴¹ Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. 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. *Clin Oncol.* 2011 May 20; 29(15):2011-9.
- ⁴² Asseburg et al. Cost-Effectiveness of Targeted Therapy With Cetuximab in Patients With *K-ras* Wild-Type Colorectal Cancer Presenting With Initially Unresectable Metastases Limited to the Liver in a German Setting. *Clinical Therapeutics*/Volume 33, Number 4, 2011 .
- ⁴³ Cordeiro F, Yamagushi N, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan R, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. São Paulo: AMB/CFM, 2001. 12p.
- ⁴⁴ National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Disponível em: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer#path=view%3A/pathways/colorectal->

[cancer/managing-advanced-and-metastatic-colorectal-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-biological-agents](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)

⁴⁵ National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

⁴⁶ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/ambossexos.pdf>

⁴⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Disponível em: <http://www.cadth.ca/en/products/methods-and-guidelines?q=time+horizon>

⁴⁸ Drummond MF. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford, etc.: Oxford University Press; 2005.

⁴⁹ Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012 Aug; 27(8):997–1004.

⁵⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/evidencereviewgroupreportcc.pdf>

⁵¹ Qiu L-X, Mao C, Zhang J, Zhu X-D, Liao R-Y, Xue K, et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer.* 2010 Oct; 46(15):2781–7.

⁵² National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 176. Available at: <http://www.nice.org.uk/TA176>

⁵³ Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients with KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol.* 2013 Apr; 31: 1931-38.

⁵⁴ Venook AP, Saltz LB. Biologic Agents in the Treatment of Colorectal Cancer: The last Decade; the lost Decade? 2013 ASCO Educational Book. 2013; e121- e125.