

Contribuições da Consulta Pública sobre Cetuximabe tratamento do câncer colorretal - CONITEC

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
26/07/2013	Instituição de saúde / hospital	O uso do Cetuximab em associação com outras drogas pode ser recomendado como primeira linha de tratamento em tumor colorretal que tenha sido ressecado completamente. Também na doença metastática confinada ao fígado e irressecável está recomendado. E ainda no paciente que tem condições de ser submetido a cirurgia do cólon e posteriormente a cirurgia do fígado, se as lesões tornaram-se ressecáveis após tratamento com Cetuximab.	Clique aqui
30/07/2013	Outro	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.	
30/07/2013	Instituição de ensino	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.	Clique aqui
31/07/2013	Sociedade médica	Aumento de sobrevida.	Clique aqui
04/08/2013	Instituição de saúde / hospital	cetuximab tem melhor sobrevida em primeira linha e mais taxa de resposta em pacientes com k-ras selvagem. primeira linha de escolha sempre que exista disponibilidade	Clique aqui

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
05/08/2013	Instituição de saúde / hospital	permitir maior taxa de ressecabilidade de metastases de neoplasia colorretal , em pacientes com tumores kras nao mutado, modificando a historia natural da doença, com interferência na sobrevida. Uso de medicação embasado por estudos controlados	Clique aqui
06/08/2013	Instituição de ensino	A combinação de FOLFIRI com cetuximab em pacientes com adenocarcinoma de colon metastático com K-RAS selvagem em primeira linha de tratamento metastático demonstrou aumento da taxa de resposta objetiva, aumento do tempo de livre de progressão e da sobrevida geral.Referência: New England Journal of Medicine 360, 1408, 2009.Journal Clinical Oncology 2,:2011, 2011.	
07/08/2013	Ministério da Saúde	Coloco meu testemunho pessoal a proposito do uso no INCA de cetuxmabe como forma de conversao de pacientes portadores de metastases hepaticas de cancer colorretal kras nao mutados com sucesso . Infelizmente nao tivemos disponibilidade de medicação para uso nesta situação que nos permitisse publicação de impacto mas, a serie de casos é certamente favoravel	
07/08/2013	Ministério da Saúde	FRENTE A NOSSA EXPERIÊNCIA COM O MEDICAMENTO CETUXIMABE,JÁ EM FRANCA UTILIZAÇÃO NO INCA,COM UMA TAXA DE SUCESSO COMPROVADA.TEMOS DADOS CONCRETOS DA SUA REAL APLICABILIDADE NOS TUMORES METASTÁTICOS PARA O FÍGADO DE ORIGEM COLORETAL.	Clique aqui
08/08/2013	Empresa	Dar oportunidade ao paciente jovem e com metastase exclusiva a chance de cura uma vez que estes pacientes podem ser operados com sucesso. e cetuximabe e a droga que diminui esta metas.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Gostaria que o medicamento cetuximabe fosse incorporado como tratamento na terapia de conversão de metástases hepáticas provenientes de tumores colorretais	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	A associação de Cetuximabe aos regimes padrao de quimioterapia para a neoplasia de colon metastico, representa maiores taxas de respostas e por isso tem maiores chances de levar o paciente à cirurgia e proporcionar em varios casos a cura da doença. conforme estudos clinicos como: Celim; Crystal e Opus.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Quando se associa um anti corpo como cetuximabe à qt padrao, obtem-se altas taxas de respostas.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Vejam estudos com evidencia clinica como: Celim, Crystal e Opus.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	As altas taxa de respostas proporcionam maiores chances de cura aos doentes com mestastes exclusiva de figado.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	De acordo com a literatura e agora com a pratica clinica, temos alcançado melhores resultados para pacientes com CA de colon mestatico, com o uso de associações da quimo padrao ao cetuximabe. Estudos Celim e Cristal.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Maior respostas e maior chance de cura para um grupo seletto de doentes.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	O emprego de cetuximabe na pratica clinica confirmo o encontrado nos estudos clinicos. Altas taxas de respostas e com possibilidade de levar o paciente a cura da doença.	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	A associacao de cetuximabe ao regime infusional folfiri ou folfox, permite atingir altas taxas de reducao tumoral e, em muitos casos levar o paciente a cirurgia promovendo a cura da doenca.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Os beneficios da inclusao deste anti corpo monoclonal ao regime de terepaia infusional, ja sao conhecidos e podem assegurar que os dados dos estudos conhecidem com os da pratica clinica.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Vejam estudos publicados mostrando os resultados comparativos. Celim, Crystal e Opus	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Com a evolucao das tecnicas cirurgicas, em se tratando de metastase hepatica exclusiva, aumenta-se as expectativas quando se tem uma reducao tumoral importante, a nivel de serem ressecadas. E isto se consegue quando se associa à quimioterapia, um anti corpo como o cetuximabe.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Atencao aos estudos clinicos: Celim, Crystal e Opus.	
09/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Hoje com as novas tecnicas de cir hepatica, nao se pode negar ao paciente que tem chance de ser operado e dar a ele a oportuniidade da cura da doenca; Isto se faz com uma boa clinica na reducao dos tumores associado a uma tecnica aprimorada de retirada das metastases.	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
11/08/2013	Instituição de saúde / hospital	cancer colorretal com KRAS selvagem se beneficia da associação de cetuximabe aos esquemas de QT. E o aumento da taxa de resposta pode proporcionar ressecção de metástases hepáticas, o que aumenta muito a sobrevida dos pacientes com CCR metastático.	Clique aqui
11/08/2013	Instituição de saúde / hospital	Sou oncologista e sou a favor da aprovação do cetuximabe em cancer colorretal metastático, devido a aprovação pelo NICE e aumento do potencial de cura dos pacientes convertidos para a ressecção hepática. Existem benefícios em taxa de resposta na terapia de conversão.	Clique aqui

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
11/08/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>O relatório da CONITEC Nº79 (incorporação do Cetuximabe nos pacientes com câncer colorretal com metástases hepáticas exclusivas com KRAS selvagem) cita basicamente dois estudos: O OPUS (como crítica: trata-se de um estudo fase II – por este motivo não irei comentá-lo).O estudo CRYSTAL (estudo fase III, randomizado, que após a atualização deste estudo publicado na JCO em 2011, já com uma quantidade maior de pacientes avaliados retrospectivamente em relação ao status do KRAS e com um segmento mais prolongado (mediano de 46 meses) foi observado um benefício nas taxas de resposta (17,6%, sobrevida livre de progressão de 1,5 mês e sobrevida global de 3,5 meses) à favor dos pacientes portadores do KRAS selvagem (wt) que receberam quimioterapia mais cetuximabe. Nesta atualização, também foi observada um aumento nas taxas de cirurgia para metástases com ressecção R0 (5,1x2,0%) para os pacientes com KRAS wt que receberam o regime com cetuximabe. Uma única crítica à este estudo, foi que a análise do status do KRAS foi realizada retrospectivamente; análises retrospectivas são mais sujeitas à falhas quando comparadas com análises prospectivas. Após estes estudos, novos estudos fase III que avaliaram um possível benefício da adição do cetuximabe foram publicados: MRC COIN TRIAL: fase III randomizado que avaliou a adição do cetuximabe à quimioterapia de primeira linha baseada em oxaliplatina. Neste estudo, foi realizada uma análise do status do KRAS prospectiva (e não retrospectiva como no estudo CRYSTAL). Foi observado um pequeno benefício apenas da taxa de resposta (7%) para o grupo com o KRAS wt que recebeu o cetuximabe. Não foi observado benefício nem na sobrevida livre de progressão e nem na sobrevida global. Também não foi observado um aumento na taxa de ressecções hepáticas. Houve um aumento na toxicidade. Questiona-se se o não benefício se deu pela alta toxicidade do esquema com capecitabina + oxaliplatina (que durante o estudo necessitou de uma redução de dose). THE NORDIC VII STUDY: Estudo fase III randomizado multicêntrico que avaliou a adição do cetuximabe ao esquema NORDIC FLOX (5-Fluorouracil + Leucovorim + oxaliplatina) no tratamento de primeira linha. Durante a condução deste estudo, como a mutação do KRAS surgiu como um marcador preditivo negativo para o uso dos agentes anti-EGFR, uma análise prospectiva do KRAS passou a ser realizada, no entanto, não foi realizado nenhum ajuste no tamanho da amostragem. Não foram observados benefícios nem na taxa de resposta, nem na sobrevida livre de progressão, nem na sobrevida global e nem na taxa de ressecções R0 das metástases. Houve um aumento na toxicidade (principalmente diarreia e toxicidade cutânea). Um terceiro estudo Chinês, publicado na JCO de 2013 também avaliou o papel da adição do cetuximabe à quimioterapia dos pacientes com metástases hepáticas inicialmente irressecáveis, KRAS wt (é um estudo com 139 pacientes: nem no corpo do artigo e nem no editorial específica se é um estudo fase II ou fase III). Um detalhe que foi um estudo conduzido por cirurgiões em um grande centro que realizava várias cirurgias hepáticas por ano (>2000). Foi demonstrado um benefício na taxa de ressecções R0 (25,7x7,4%), resposta objetiva (57,1x29,4%), sobrevida global em 3 anos (41 x 18%) e sobrevida global (30,9 x 21 meses) à favor do grupo que recebeu o cetuximabe. (As únicas críticas que eu teria à este estudo: não sei se é um fase II ou fase III; ao que tudo indica, foi realizado em um centro de excelência na China (que realiza mais de 2000 cirurgias hepáticas por ano – provavelmente não é a realidade da maioria dos centros brasileiros). New EPOC study – estudo fase III, pacientes com metástases hepáticas isoladas, potencialmente ressecáveis, KRAS wt. Avaliou a adição do cetuximabe à um esquema com</p>	<p>Clique aqui</p>

fluoropirimidina + oxaliplatina. Neste estudo, a adição do cetuximabe foi deletéria, em relação à sobrevida livre de progressão, levando a um fechamento precoce do mesmo. Crítica: até o momento, este estudo foi apresentado apenas em forma de apresentação oral no congresso da ASCO de 2013: não temos sua publicação, apenas o abstract (slides da apresentação em anexo). Outros estudos, que apesar de avaliarem um contexto diferente da doença, também avaliaram o benefício da adição do cetuximabe: O estudo EPIC – fase III que avaliou a quimioterapia de 2ª linha com irinotecano+cetuximabe. Não foi observado ganho de sobrevida global (provavelmente em decorrência à grande quantidade de cross over após o estudo). Foi observado um pequeno benefício na sobrevida livre de progressão (1,4 meses) e na taxa de resposta 12,2%. Nesta publicação deste estudo, não é realizada análise do status do KRAS. National Cancer Institute (NCI) intergroup study N0147 – avaliou a adição do cetuximabe no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de colon operado, estadio III, KRAS wt. Estudo fase III prospectivo. Estudo negativo. Não foi observado benefício na sobrevida livre de progressão em 3 anos. Em pacientes acima de 70 anos, a adição do cetuximabe foi deletéria. Houve um aumento nos efeitos adversos G3 e diminuição na taxa de pacientes que conseguiram completar os 12 ciclos de quimioterapia no grupo do cetuximabe. (Obs.: trata-se de um estudo que avalia o uso do cetuximabe na adjuvância). Estudo CO.17 – Comparou o cetuximabe à terapia de melhor suporte clínico em pacientes previamente tratados com fluoropirimidinas, oxaliplatina e irinotecano. Na primeira publicação, em 2007, já foi observado um benefício na sobrevida global, na sobrevida livre de progressão e manutenção da qualidade de vida no grupo do cetuximabe. Na segunda publicação, em 2008, após análise retrospectiva do status do KRAS, este benefício ficou restrito para os pacientes com KRAS wt (sobrevida mediana 9,5x4,8 meses e sobrevida livre de progressão de 3,7x1,9 meses) à favor do grupo tratado com o cetuximabe. Portanto, até o momento, caso se opte por utilizar o cetuximabe, pelo resultado dos estudos apresentados, é possível tirar algumas conclusões: se for utilizar, que seja nos pacientes KRAS wt, em esquemas com irinotecano, com fluoropirimidinas infusionais, em pacientes com poucos sítios de metástases. Também é uma opção para pacientes na 3ª linha de tratamento. A avaliação do KRAS ainda é um marcador falho. Ele é capaz de selecionar quais pacientes não se irão beneficiar do cetuximabe (marcador preditivo negativo: KRAS mutado). No entanto, não é capaz de selecionar quais pacientes irão se beneficiar do tratamento com o cetuximabe. É de suma importância encontrar um melhor marcador.

Seguem algumas análises de custo efetividade da adição do cetuximabe no tratamento do câncer de colon metastático dentro da realidade dos sistemas de saúde canadense e britânico. Dentro da realidade destes dois sistemas de saúde não foi custo efetivo. Poderia haver uma melhor relação de custo efetividade caso seja utilizado apenas dos pacientes com KRAS selvagem e caso o fabricante reduza o preço. Trata-se, no entanto, de análises de custo efetividade de outros sistemas de saúde.

[Clique aqui](#)

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
12/08/2013	Empresa	<p>A associação de cetuximabe ao esquema de quimioterapia mostrou em diversos estudos clínicos aumentar a taxa de resposta tumoral. No cenário da terapia de conversão, onde se tenta reduzir o tumor com quimioterapia para tentar torná-lo ressecável, taxa de resposta e o principal parâmetro e efetividade dessa estratégia. Quando a metastectomia torna-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 público.</p>	
12/08/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>Desejo solicitar a incorporação do cetuximab na terapia de conversão de metástases hepáticas de carcinoma colorretal.</p> <p>Desejo solicitar a incorporação de cetuximab no tratamento de carcinomas de cabeça e pescoço localmente avançados nos pacientes com contra-indicação a platina em combinação com radioterapia.</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
13/08/2013	Sociedade médica	<p>Referente à Consulta Pública DA CONITEC/SCTIE N.30/2013 PARA INCORPORAÇÃO DO MEDICAMENTO CETUXIMABE (ERBITUX) EM COMBINAÇÃO COM FOLFOX OU FOLFIRI NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORETAL METASTÁTICO KRAS SELVAGEM COM METÁSTASES HEPÁTICAS EXCLUSIVASA Sociedade Brasileira de Oncologia Clinica vem através deste ofício contribuir para a Consulta Pública N.30/ 2013, referente à incorporação do medicamento cetuximabe (ErbixR) em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI no tratamento do câncer colorretal metastático kras selvagem com metástases hepáticas exclusivas.Primeiramente parabenizamos pela iniciativa da CONITEQ para a incorporação de medicamentos para tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde. Entendemos ser importante que as Sociedades de especialidade participem ativamente da discussão de incorporação destas novas tecnologias.Os dados atuais tornaram ainda mais controversa esta questão. Encaminho alguns comentários: 1) Na ASCO 2013, o estudo “new EPOC” não mostrou benéfico da adição do cetuximabe ao FOLFOX em tratamento perioperatório, em pacientes primariamente ressecáveis , até com papel detrimental...2) Os dados sobre taxa de cirurgia/conversão com a adição do cetuximabe provém de análises retrospectivas não planejadas. 3) Concordamos que o cetuximabe pode ser usado em todas as linhas de tratamento na doença metastática, preferencialmente em primeira linha ou terceira linha.4) 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. 5) Em relação à quimioterapia, Irinotecano ou Oxaliplatina, combinados com Fluoropirimidinas devem fazer parte do tratamento de primeira e segunda linha sdos pacientes com câncer colorretal metastático. 6) 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)Finalizando, concordamos a decisão da CONITEQ para não incorporação do cetuximabe nesta indicação no Sistema Único de saúde.Atenciosamente, Anderson Arantes Silvestrini PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA</p> <p>Referente à Consulta Pública DA CONITEC/SCTIE N.30/2013 PARA INCORPORAÇÃO DO MEDICAMENTO CETUXIMABE (ERBITUX) EM COMBINAÇÃO COM FOLFOX OU FOLFIRI NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORETAL METASTÁTICO KRAS SELVAGEM COM METÁSTASES HEPÁTICAS EXCLUSIVASA Sociedade Brasileira de Oncologia Clinica vem através deste ofício contribuir para a Consulta Pública N.30/ 2013, referente à incorporação do medicamento cetuximabe (ErbixR) em combinação com FOLFOX ou FOLFIRI no tratamento do câncer colorretal metastático kras selvagem com metástases hepáticas exclusivas.Primeiramente parabenizamos pela iniciativa da CONITEQ para a incorporação de medicamentos para tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde. Entendemos ser importante que as Sociedades de especialidade participem ativamente da discussão de incorporação destas novas tecnologias.Os dados atuais tornaram ainda mais controversa esta questão. Encaminho alguns comentários: 1) Na ASCO 2013, o estudo “new EPOC” não mostrou benéfico da adição do cetuximabe ao FOLFOX em tratamento perioperatório, em pacientes primariamente ressecáveis , até com papel detrimental...2) Os dados sobre taxa de cirurgia/conversão com a adição do cetuximabe provém de análises retrospectivas não planejadas. 3)</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Concordamos que o cetuximabe pode ser usado em todas as linhas de tratamento na doença metastática, preferencialmente em primeira linha ou terceira linha.4) 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. 5) Em relação à quimioterapia, Irinotecano ou Oxaliplatina, combinados com Fluoropirimidinas devem fazer parte do tratamento de primeira e segunda linha sdos pacientes com câncer coloretal metastático. 6) 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)Finalizando, concordamos a decisão da CONITEQ para não incorporação do cetuximabe nesta indicação no Sistema Único de saúde. Atenciosamente, Anderson Arantes Silvestrini PRESIDENTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA</p>	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
13/08/2013	Empresa	<p>O panitumumabe (Vectibix®) é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano². O EGFR é uma glicoproteína transmembranar que é membro de uma subfamília de receptores do tipo I das tirosinoquinases incluindo o EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, e HER4. O EGFR promove o crescimento celular nos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e o folículo piloso sendo expresso em uma variedade de células tumorais^{5,6}. Panitumumab (Vectibix®) atua como antagonista competitivo no local de ligação do EGFR, inibindo a ligação e a sinalização mediada pelo EGF e TGF-α, dois dos ligantes naturais deste receptor. A afinidade da ligação de Vectibix® ao EGFR foi determinada em uma molécula EGFR recombinante através de um estudo com biossensor (BIAcore®*). A afinidade de Vectibix® derivado do hibridoma foi de 5×10^{-11}M; a afinidade de ligação de Vectibix® derivado das células ovarianas de hamster chinês foi determinada em dois experimentos, como sendo de 3.5 e 5.7×10^{-12}M. Em comparação, a afinidade de ligação do EGF registrada na literatura é de 3×10^{-9}M. A inibição da ligação ao EGFR através de Vectibix® foi demonstrada em células A 431, uma linhagem celular de carcinoma epidérmico humano que expressa EGFR⁷. A acidificação intracelular, a fosforilação e a internalização do EGFR que ocorrem com a ligação do EGF ao EGFR são bloqueadas pelo Vectibix® de uma forma dose-dependente. Vectibix® também demonstrou inibir o crescimento celular in vitro e in vivo (xenotransplantes em camundongos) na mesma linhagem celular. Além disso, Vectibix® também pode ser detectado no tecido tumoral. Foi demonstrada a capacidade de Vectibix® inibir o crescimento de uma série de tumores transplantados em ratos e estabeleceu-se uma correlação entre a atividade antitumoral de Vectibix® e a expressão do EGFR na superfície celular. Assim, tumores que expressam mais de 17 mil moléculas de EGFR por célula podem responder ao Vectibix® ⁸. Panitumumabe (Vectibix®) é o primeiro Anticorpo Monoclonal 100% Humano autorizado pela ANVISA, indicado em monoterapia para o tratamento de pacientes com Câncer Colorretal Metastático expressando EGFR com KRAS não-mutado após falha de esquemas de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. Não há Anticorpo Monoclonal 100% Humano disponível no Mercado além do Panitumumab (Vectibix®). Essa autorização de registro pela ANVISA foi baseada no Estudo Pivotal: Open-label phase III trial of Panitumumab plus Best Supportive Care in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer, publicado em 2007 no Journal of Clinical Oncology. Um Estudo apresentado no Congresso Americano de Oncologia Clínica, nos Estados em 2013, (estudo PRIME 20050203), apresenta uma robusta análise retrospectiva prospectiva de dados de um estudo randomizado e multicêntrico de fase 3 de panitumumabe e FOLFOX versus FOLFOX em monoterapia em indivíduos que apresentam câncer colorretal metastático (mCRC) com KRAS de tipo selvagem não previamente tratado. Recentes estudos mostram a segurança e eficácia de Panitumumab em combinação com esquema Quimioterápicos com FOLFOX. Um estudo randomizado controlado, fase 3 com 1183 pacientes com CCRm, tinha como desfecho primário a sobrevida livre de progressão de doença (PFS). Outros desfechos importantes incluíram a sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (ORR, Objective Response Rate), tempo de resposta, tempo de progressão (TTP, Time To Progression) e duração da resposta. O estudo foi analisado prospectivamente para o estado do KRAS do tumor (éxon 2), o qual foi avaliável em 93% dos pacientes. As análises finais pré-especificadas e primárias, bem como uma análise exploratória da sobrevida</p>	<p>Clique aqui</p>

global (> 80% eventos OS), avaliaram o estado do KRAS do tumor (éxon 2). Subsequentemente, uma avaliação retrospectiva predefinida dos dados da análise primária avaliaram o estado do KRAS recentes mostram que Vectibix® é uma importante terapia de escolha em pacientes com Câncer de Colo Metastático em combinação com FOLFOX e que panitumumabe e FOLFOX melhoraram significativamente a sobrevida livre de progressão (PFS, endpoint primário) em comparação com FOLFOX monoterapia para mCRC em primeira linha em pacientes que apresentam mCRC com KRAS de tipo selvagem (WT). Nessa análise, amostras de tumor de indivíduos com status de éxon 2 (códon 12/13) de KRAS de tipo selvagem foram avaliadas utilizando sequenciamento bidirecional Sanger e análise por Surveyor®/WAVE® em paralelo para mutações adicionais de RAS em: •KRAS éxon 3 (códon 59/61) •KRAS éxon 4 (códon 117/146) •KRAS éxon 2 (códon 12/13) •KRAS éxon 3 (códon 59/61) •KRAS A incidência dessas mutações adicionais de RAS, na população com éxon 2 de KRAS de tipo selvagem, foi de aproximadamente 16%. Os resultados dessa análise retrospectiva indicam sobrevida livre de progressão e sobrevida geral inferiores em indivíduos que apresentam mutações de RAS além do éxon 2 de KRAS e que foram tratados com panitumumabe em combinação com FOLFOX versus FOLFOX isoladamente. Não foram identificadas novas toxicidades. Esses resultados indicaram que o status de mutação RAS além do éxon 2 foi preditivo de resultado negativo para o tratamento com panitumumabe e FOLFOX. Esse é o primeiro estudo que enfatiza a importância da não utilização de anti EGFR em combinação com quimioterapia à base de oxaliplatina em pacientes que apresentam mCRC com RAS mutante (éxons 2, 3, 4 de KRAS e NRAS), ou cujo status de RAS é desconhecido. O status de mutação RAS deve ser determinado por um laboratório experiente utilizando um método de teste validado. Panitumumabe em combinação com quimioterapia à base de oxaliplatina não deve ser iniciado ou continuado em pacientes que apresentam mCRC com RAS mutante ou quando o status de mutação RAS for desconhecido. Sendo assim os pacientes candidatos ao uso de Panitumumab em combinação com esquema de quimioterapia FOLFOX, devem ser testados tanto para KRAs como para NRAS e devem apresentar –se com resultados tipo Selvagem (sem mutações). A Quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) melhora a resposta em pacientes com câncer colo-retal com metástase hepática. No estudo publicado recentemente no Cancer. 2013 Jul 18: Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases, os autores avaliaram a atividade de um tratamento de conversão com a combinação de capecitabina mais oxaliplatina (XELOX) usado em associação com panitumumab em pacientes com, somente fígado, câncer de cólon metastático, irrissecável. Doentes sem quimioterapia prevea com metástases hepáticas irrissecáveis de câncer de cólon com nenhum outro sitio de doenças metastáticas foram inclusos. Todos os pacientes receberam tratamento inicial com XELOX mais panitumumab (P-XELOX) e foram reavaliados para ressecabilidade a cada 4 ciclos. O endpoint primário foi a taxa de resposta objetiva (ORR). Os desfechos secundários foram a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão, o percentual de pacientes cuja doença tornou-se radicalmente ressecável, ea segurança da combinação P-XELOX. Um total de 49 pacientes foram recrutados, 35 dos quais tinham KRAS do tipo selvagem (wtKRAS) e 14 deles (que estavam inscritos antes da alteração de estudo) tiveram status desconhecido (nove pacientes) ou mutado (5 pacientes) do KRAS. Quarenta e seis pacientes

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
		<p>foram avaliáveis para resposta. Após a conversão terapia P-XELOX, a RRO na população em geral foi de 54%, com duas respostas completas, 23 respostas parciais, e 14 casos de doença estável. Em pacientes com wtKRAS, a RRO dos pacientes atingiram 65% (dois CRs e 19 PRS), que permitiu que 15 pacientes com metástase hepática irrissecável inicial a ser reclassificado como tendo a doença ressecável. A análise de sobrevivência demonstrou uma sobrevida mediana livre de progressão de 8,5 meses e OS mediana de 21,9 meses. Os pacientes que se submeteram à cirurgia foram encontrados para ter um significativamente melhor OS, quando comparado com aqueles que não se submetem à cirurgia (P <0,001). No geral, as toxicidades foram encontrados para ser previsível e controlável, com o ser mais comum cutâneas, gastrointestinais e neurológicas toxicidades. Evidências Científicas:1. Van Cutsen, M. Peeters, S. Siena, Y. Humblet, A. Hendlisz, B. Neyns, J.-L Canon, J.-L Van Laethem, J. Maurel, G. Richardson, M. Wolf and R.G. Amado. Open-Label phase III Trial of Panitumumab plus Best Supportive Care compared with Best Supportive Care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2007;25(13):1658-1664.2. Van Cutsen, S. Siena, Y. Humblet, J.-L. Canon, J. Maurel, E. Bajetta, B. Neyns, D. Kotasek, A. Santoro, W. Scheithauer, S. Spadafora, R.G. Amado and M. Peeters. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> 2008; 19:92-98.3. G. Amado, M. Wolf, M. Peeters, E. Van Cutsen, S. Siena, D.J. Freeman, T. Juan, R. Sikorski, S. Suggs, R. Radinsky, S.D.Patterson and D.D.Chang. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008;26(10):1626-1634.4. Wang, Z. Zhao, B. Barber, B. Sherrill, M. Peeters and J. Wiezorek. A Q-TWiST analysis comparing panitumumab plus Best supportive care (BSC) with BSC alone in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer. <i>British Journal of Cancer</i> 2011; 104:1848-1853.5. R. Hecht, A. Patnaik, J. Berlin, A. Venook, I. Malik, S. Tchekmedyian, L. Navale, R.G. Amado and N.J. Meropol. Panitumumab Monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. <i>Cancer</i> 2007; 110(5):980-988.6. Rowinsky. The erb family: targets for therapeutic development against câncer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. <i>Annu Rev Med.</i> 2004; 55:433-457.7. H. Lynch and X.D. Yang. Therapeutic potential of ABX-EGF: a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for cancer treatment. <i>Semin Oncol.</i> 2002; 29(1Suppl4):47-50.8. -D. Yang, X.-C. Jia, J.R.F. Corvalan, P. Wang, C.G. Davis and A.Jakobovits. Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. <i>Cancer Research</i> 1999;59:1236-1243.9. Bula Vectibix® aprovada pela ANVISA.10. Leone F, Artale S, Marino D, Cagnazzo C et al. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases: The MetaPan study. <i>Cancer.</i> 2013 Jul 18</p>	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
13/08/2013	Instituição de saúde / hospital	estudo Celim estudo estudo Crystal	Clique aqui Clique aqui Clique aqui
13/08/2013	Ministério da Saúde	<p>As análises feitas com relação ao uso do Cetuximabe associado à quimioterapia baseada em Oxaliplatina ou Irinotecan, em pacientes portadores de metástases hepáticas exclusivas do câncer colorretal, sem mutação do gen Kras, visaram somente seu uso em pacientes passíveis de ressecção R0, ou seja - ausência de doença residual. Desde 2008 (Ann Surg 2008 Oct; 248 (4) : 626-7; Bull Cancer 2008 Dec; 95 (12) : 1183-91) que se tem constatado que mesmo com a ressecção R1 pode haver benefício de sobrevida para estes pacientes.. Somado a isso há evidências de que a biologia tumoral e a resposta à quimioterapia são fatores prognósticos mais importantes do que propriamente o status da margem em termos de R0 e R1 em certas circunstâncias. Andreou et al (Ann Surg 2013 Jun; 257 (6) : 1079-88) verificaram que o status R0 só é significativo quando a resposta à quimioterapia é pobre. Ou seja, pacientes que apresentaram resposta "major" à quimioterapia tiveram sobrevida global idênticas, do ponto de vista estatístico, independentemente se R0 ou R1. Outro estudo interessante é o de Dhanny Gomez (HPB 2010, 12; 84-93) no qual os autores analisam a interação da biologia tumoral, o volume tumoral, margens e desfechos de sobrevida. Os pesquisadores concluíram que a presença de Resposta Inflamatória Tumoral sistêmica pré-operatória, baseada no aumento da Proteína C reativa e da relação neutrófilo / linfócito, é um fator prognóstico independente. Fazendo análise dos subgrupos, com base em seus volumes tumorais, eles verificaram que somente pacientes com grandes volumes tumorais se beneficiam significativamente de margens negativas (R0). Destacam que nos casos de grandes volumes tumorais e biologies desfavoráveis a quimioterapia de conversão deveria ser utilizada a fim de assegurar ressecabilidade e margens livres de doença. Acredito que a RESSECABILIDADE é o primeiro e principal fator prognóstico a ser considerado e que é um viés importante considerar o uso associado do Cetuximabe visando somente a ressecção R0. A inclusão de pacientes que foram convertidos, mesmo que R1 deveria ser comparada em termos de sobrevida com os demais, inclusive os não ressecados.</p>	
14/08/2013	Instituição de ensino	PARECER USO CETUXIMABE EM Câncer colorretal metastático	Clique aqui

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
14/08/2013	Instituição de saúde / hospital	A ADIÇÃO DE CETUXIMABE A QUIMIOTERAPIA TROUXE BENEFICIOS PARA A POPULAÇÃO COM K-RAS SELVAGEM EM ESTUDOS FASE III, RANDOMIZADOS.	Clique aqui
14/08/2013	Empresa	Este documento aborda todos os pontos críticos descritos na consulta pública no 31/2013 sobre a incorporação do cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas.	Clique aqui
14/08/2013	Empresa	Este documento aborda todos os pontos críticos descritos na consulta pública no 30/2013 sobre a incorporação do cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas. - Inclui anexos	Clique aqui
14/08/2013	Secretaria Estadual de Saúde	Uso do Cetuximabe associado à quimioterapia no tratamento inicial para o câncer dcolorretal em pacientes portadores do gene KARAS selvagem permitiu maior controle da doença, o que significa melhor qualidade de vida do paciente.	Clique aqui
14/08/2013	Empresa	O beneficiado uso de anticorpo monoclonal cetuximab já foi bem documentado em estudos prospectivos e randomizados. Cabe ressaltar que o benefício em ganho de sobrevida só se aplica a pacientes com tumores sem mutação do gene k-ras, ou seja, com k-ras selvagem. Para esse subgrupo de pacientes temos observado significativas taxas de resposta objetiva sobre metástases hepáticas, proporcionando muitas vezes possibilidade de conversão de metástases irresssecáveis em ressecáveis.	Clique aqui

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
14/08/2013	Associação de pacientes	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.- Bibliografia e referências bibliográficas utilizadas: ASCO 2013; Abstract 3504, autor: John Primrose.	