

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

ANTICORPOS MONOCLONAIS
(bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) associados
à quimioterapia no tratamento de primeira linha
do câncer colorretal metastático

2022 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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Clarice Moreira Portugal

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

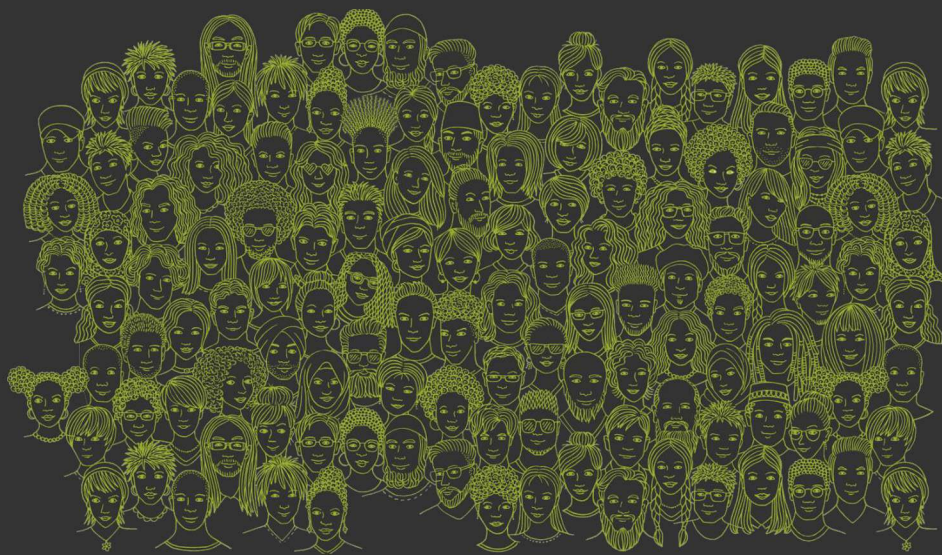
Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, produtos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

ANTICORPOS MONOCLONAIS **(bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe)** **associados à quimioterapia no tratamento de** **primeira linha do câncer colorretal metastático**

O QUE É O CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO?

Câncer é um nome dado a mais de cem doenças, cuja característica em comum é o crescimento e multiplicação anormal de células que podem invadir tecidos próximos ou órgãos a distância. Essa multiplicação de células acarreta geralmente na formação de tumores (neoplasia), que podem espalhar-se para outras partes do corpo. O processo de migração do câncer para locais diferentes da parte do corpo onde a doença se originou é chamado de metástase.

O câncer colorretal (CCR) é aquele que se desenvolve no intestino grosso ou no reto. É o segundo tipo de câncer mais comum a atingir homens e mulheres no Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. No período compreendido entre 2020-2022 ocorreram, em média, 19,64 e 19,03 casos novos para cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Pacientes com CCR podem apresentar mudança nos hábitos intestinais, diarreia ou prisão de ventre recorrentes, sangue nas fezes, fezes finas, fadiga e perda de peso, entre outros sintomas. A sobrevida global dos pacientes com CCR varia de acordo com o estágio da doença, sendo menor em pacientes que apresentam metástase (estágio IV).

Calcula-se que de 20 a 30% das pessoas com CCR já estarão com o câncer disseminado ao receber o diagnóstico. Nestes casos, o tumor, além de já ter se expandido para órgãos como fígado, pulmões e para os gânglios localizados nas axilas, virilha e pescoço, terá a característica de ser inoperável, seja por estar localizado em um local de difícil acesso para ser retirado ou por conta de estar espalhado. É o chamado câncer colorretal metastático (CCRm).

Estima-se que pacientes com CCRm não tratado tenham de três a seis meses de vida. No entanto, os que tiverem condição de ser tratados podem experimentar avanços, tanto em relação à terapia quanto em relação aos desfechos da doença. Isto significa a elevação da sobrevida média e melhoria da qualidade de vida.

COMO OS PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO SÃO TRATADOS NO SUS?

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, publicado em 2014, o tratamento preferencial do CCR é a remoção cirúrgica do tumor primário. A depender do estágio da doença, pode ser necessário realizar o tratamento quimioterápico, que consiste no uso de medicamentos para destruir as células cancerígenas.

Para os pacientes com CCRm, o tratamento busca prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida pelo maior tempo possível. Para boa parte desses pacientes a cirurgia não é uma alternativa viável, assim, a quimioterapia, com o uso de medicamentos que impedem o crescimento e a divisão celular, é a principal estratégia terapêutica. O tratamento pode ser feito mediante a utilização de apenas um medicamento ou com associações de outros medicamentos ou terapias alvo (por exemplo, anticorpos monoclonais), em variadas combinações e esquemas a ser definidos pelo médico. Nas últimas duas décadas, as combinações mais comuns são chamadas de FOLFOX (Oxaliplatina, Leucovorina e Fluoruracil) e FOLFIRI (ácido folínico, irinotecano e fluorouracil).

Para os pacientes com CCRm, o tratamento busca prolongar a sobrevida e manter a qualidade de vida pelo maior tempo possível. Para boa parte desses pacientes a cirurgia não é uma alternativa viável, assim, a quimioterapia, com o uso de medicamentos que impedem o crescimento e a divisão celular, é a principal estratégia terapêutica. O tratamento pode ser feito mediante a utilização de apenas um medicamento ou com associações de outros medicamentos ou terapias alvo (por exemplo, anticorpos monoclonais), em variadas combinações e esquemas a ser

definidos pelo médico. Nas últimas duas décadas, as combinações mais comuns são chamadas de FOLFOX (Oxaliplatina, Leucovorina e Fluoruracil) e FOLFIRI (ácido folínico, irinotecano e fluorouracil).

O bevacizumabe pertence à classe de anticorpos direcionados ao fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), que atuam inibindo a formação de novos vasos sanguíneos provocada pelo tumor. O cetuximabe e o panitumumabe são anticorpos que se ligam a uma proteína localizada na superfície das células tumorais, o receptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR), o que resulta na inibição da multiplicação tumoral. Uma mutação genética (alteração do gene KRAS) pode ativar uma resistência à inibição do EGFR, tornando ineficazes o cetuximabe e o panitumumabe. Essas mutações são encontradas em cerca de 30 a 50% dos CCRm.

Assim, o cetuximabe e o panitumumabe são indicados apenas para pacientes sem tal mutação genética. O bevacizumabe não apresenta este tipo de restrição.

MEDICAMENTOS ANALISADOS: ANTICORPOS MONOCLONAIS (BEVACIZUMABE, CETUXIMABE E PANITUMUMABE)

O Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) demandou a incorporação no SUS de anticorpos monoclonais Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável (inoperável), em associação à quimioterapia.

Para avaliar a eficácia e segurança da utilização desses tratamentos e se sua incorporação é viável para o SUS, recorreu-se a análise de evidências clínicas e a avaliações econômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Todas as terapias apresentaram maior tempo de vida sem reaparecimento da doença em comparação com a quimioterapia isolada.

O tempo de vida, de forma geral, foi maior para a associação de quimioterapia com bevacizumabe. As melhores alternativas de tratamento em termos de anos vividos com qualidade foram FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe.

Quanto à segurança, os eventos adversos severos mais reportados foram diarreia, hipertensão, proteinúria (presença de proteínas na urina, que provoca danos aos rins), perfuração gastrointestinal, formação de coágulos no sangue e sangramento, no caso do bevacizumabe associado à quimioterapia. Para a associação de quimioterapia a inibidores de EGFR (cetuximabe ou panitumumabe), os efeitos severos mais relatados foram toxicidade (debilitação do organismo), diarreia, manchas na pele e baixa imunidade.

Na avaliação econômica, observou-se que todas as estratégias apresentaram acréscimo de gastos em comparação ao tratamento padrão com FOLFIRI. O tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe são as alternativas mais custosas quando comparadas à quimioterapia com FOLFIRI isolada. As alternativas que apresentam menor custo em relação aos benefícios que oferecem foram FOLFIRI + Panitumumabe e FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe.

Quanto ao impacto orçamentário em três anos variou de um incremento de cerca de R\$ 230 milhões para o tratamento com FOLFIRI + Panitumumabe a R\$ 630 milhões para o tratamento com FOLFIRI + Cetuximabe + Bevacizumabe.

Sendo assim, a opção terapêutica de FOLFIRI + Panitumumabe + Bevacizumabe se mostrou uma das alternativas com maior ganho em benefícios e a segunda mais vantajosa em termos da entrega de benefícios em relação ao custo. Além disso, pode ser utilizado por todos os pacientes - com e sem mutação genética.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para inscrição na Perspectiva do Paciente foi aberta chamada pública durante o período de 15 a 28 de março de 2022. Duas pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu de maneira consensual.

A representante titular relatou que é paciente oncológica do SUS há dois anos e meio. Começou seu tratamento em 2020 com protocolo de FOLFOX por seis meses, sem obtenção de resultado. Foi feita troca para o protocolo de FOLFIRI, que utilizou durante três meses, mas considerou que tampouco obteve resultados. Fez um exame genético (KRAS) e viu que, no seu caso, seria possível usar o cetuximabe. Começou então a usar o medicamento associado ao FOLFIRI e, em um ano e meio, contou que o valor do cea (marcador tumoral) foi reduzido de 2.200 para 7.

Entretanto, adquiriu Covid e teve de parar com a quimioterapia por cerca de um mês, a fim de se recuperar. Com isso, o tumor “disparou”. A médica decidiu trocar de protocolo, passando a utilizar a combinação dos medicamentos xeloda e avastin, mas não obteve resultados e o tumor começou novamente a “disparar”. Fez a substituição por um protocolo de FOLFIRI com Avastin. Contou que já fez duas sessões com os medicamentos mencionados, mas considerou que ainda não obteve resultado. No momento do seu relato estava, inclusive, acamada, em decorrência de algumas complicações.

Mencionou a grande diferença sentida, em termos de qualidade de vida, quando comparou o tratamento somente com FOLFIRI ou FOLFOX ou com aquele que conta com o acréscimo do cetuximabe. Em relação aos efeitos adversos do cetuximabe, mencionou que teve problemas de pele, mas conseguiu amenizar por conta do tratamento adjuvante feito com uma equipe multidisciplinar que contava com dermatologista e nutricionista. Neste sentido, mencionou que o SUS consegue ofertar os aparatos básicos para driblar os efeitos adversos das terapias em avaliação e finalizou seu relato frisando que a qualidade de vida do paciente oncológico muda totalmente com o uso de anticorpos monoclonais. Por tudo isso deseja retomar o tratamento com a combinação de FOLFIRI

com cetuximabe, pois considera que os efeitos adversos são manejáveis e os ganhos, em sua opinião, enormes.

O vídeo contendo a apreciação inicial deste tema pode ser acessado aqui:

<https://www.youtube.com/watch?v=NSic4AWxssk>

RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

FA Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS dos anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico – Anti-EGFR (cetuximabe e panitumumabe) e direcionados ao receptor do fator de crescimento endotelial vascular – Anti-VEGF (bevacizumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático irresssecável (estágio IV), em associação à quimioterapia. Com base na evidência científica, o Plenário considerou que os benefícios são pouco significativos e não justificam o impacto orçamentário estimado para o tratamento com a associação dos anticorpos monoclonais.

O tema foi discutido durante a 107ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 6 e 7 de abril de 2022. O assunto está disponível na Consulta Pública nº 25, durante 20 dias, no período de 28/4/2022 a 17/5/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões acesse:

<https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-25-2022-opiniao-anticorpos-monoclonais>

Para participar com contribuições técnico-científicas, acesse:

<https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sctie-n-25-2022-tecnico-cientifico-anticorpos-monoclonais>

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220427_Relatorio_anticorpos_monoclonais_cancer_colorretal_CP_25.pdf