

**Cetuximabe para o tratamento em
primeira linha de pacientes com câncer
colorretal metastático com expressão
de EGFR, sem mutação do gene RAS.**

Nº181
outubro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
2.2.	TRATAMENTO.....	6
3.	A TECNOLOGIA.....	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	15
4.2.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	28
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	44
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	50
7.	CONSULTA PÚBLICA	50
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	59
9.	DECISÃO.....	59
10.	REFERÊNCIAS	61



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: CETUXIMABE (ERBITUX®)

Indicação: Câncer Colorretal Metastático

Demandante: Merck SA

Contexto: O câncer colorretal refere-se ao câncer que acomete o intestino grosso (cólon e reto). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para 2014 a ocorrência de 32.600 novos casos de câncer colorretal (15.070 casos entre homens e 17.530 casos entre mulheres). O câncer colorretal é uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se na maioria destes casos, na causa primária de morte. O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. O tratamento cirúrgico do câncer de cólon pode ainda 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. O tratamento padrão para o câncer do reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário. Mesmo após cirurgia ótima, a taxa de recorrência local do câncer retal justifica a realização de tratamento multidisciplinar para os doentes com doença no estágio II e III. A quimiorradioterapia pode ser administrada antes da cirurgia (prévia ou neoadjuvante) para doentes com a doença classificada como em T3/T4 ou N1, ou após o procedimento cirúrgico (adjuvante) para doentes com doença em estágio II ou III. A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico. Para qualquer das finalidades, empregam-se esquemas quimioterápicos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a outros quimioterápicos.

Pergunta: O uso de cetuximabe em associação com a quimioterapia citotóxica para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao uso da quimioterapia citotóxica isolada ou associada ao bevacizumabe?

Evidências científicas: Os ensaios clínicos randomizados presentes mostram que o uso associado do cetuximabe a quimioterapia pode aumentar a taxa de resposta e aumenta a sobrevida livre de progressão, mas a sobrevida global não apresentou aumento significativo,



mesmo nos subgrupos geneticamente identificados como do tipo KRAS selvagem. O estudo FIRE-3, estudo de 2014 que comparou a eficácia e segurança de se adicionar cetuximabe ou bevacizumabe ao esquema de quimioterapia habitual foi o fato novo que motivou a empresa demandante a realizar nova proposta de análise na CONITEC. Por esse motivo o estudo foi considerado, quando comumente seria excluído da análise das evidências visto que o comparador não é o tratamento usual no SUS.

Avaliação econômica: O estudo de custo-efetividade realizado para o uso associado do cetuximabe para os protocolos FOLFIRI e FOLFOX, gerou uma RCEI de R\$ 70.255,09 e R\$ 109.236,53 por ano de vida ganho, respectivamente. As principais limitações deste estudo foram: ciclos mensais de transição entre os estados e o pressuposto de que a sobrevida global é melhor com o uso associado ao cetuximabe, dado advindo de uma análise de subgrupos de estudo publicado em um evento da ASCO.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário incremental no primeiro ano é de aproximadamente R\$ 70 milhões, chegando a mais de R\$ 205 milhões no 5º ano após incorporação. Importante ressaltar que estes são valores incrementais.

Discussão: Os resultados apresentados pelos estudos deixam os resultados da eficácia do cetuximabe duvidosos, pois a magnitude do efeito para os desfechos intermediários são a favor do uso desse medicamento, mas o desfecho duro, a sobrevida global, não apresentou aumento estatisticamente significativo. A avaliação econômica apresentou um modelo com conflito entre o desfecho intermediário e o final, e pode deixar a avaliação com maior grau de incerteza. O impacto orçamentário segue as diretrizes em sua construção.

Recomendação da CONITEC: Após a discussão das evidências científicas, em sua 37ª reunião ordinária, os membros da CONITEC recomendaram a não incorporação no SUS do cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático.

Consulta Pública: A consulta pública trouxe 30 contribuições e a maior parte delas apresentou opiniões favoráveis à tecnologia, mas nada que possibilitasse reverter a recomendação inicial. Foi incluído novo estudo de evidência, no entanto, estudo este retrospectivo exploratório que analisou uma subpopulação (RAS tipo selvagem), que além de ser estudo exploratório, apresenta um viés considerável de dados censurados. Também foi realizada nova análise de sensibilidade incluindo parâmetros de eficácia, ao considerar-se o extremo superior do



intervalo, menos favorável a cetuximabe, chega-se a uma RCEI de R\$ 111.781,00 por ano de vida salvo para o protocolo FOLFIRI e R\$ 156.511,00 por ano de vida salvo para o protocolo FOLFOX

Deliberação Final: Na reunião do plenário do dia 03/09/2015 foi deliberado, por unanimidade recomendar a não incorporação do cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 143/2015.

Decisão: Não incorporar o cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer colorretal refere-se ao câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto), na sua maioria adenocarcinomas, sendo que, no reto, também pode-se apresentar como carcinoma epidermoide. A maioria das estatísticas sobre epidemiologia adota o termo câncer colorretal como aquele que acomete o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal (códigos C18 a C21 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID 10), apesar das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e de canal anal. O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns no mundo ocidental. 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(1). É a segunda causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo. Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* estimou para 2015 a ocorrência de 132.700 novos casos de câncer de cólon e reto(2). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para 2014 a ocorrência de 32.600 novos casos de câncer colorretal (15.070 casos entre homens e 17.530 casos entre mulheres)(1).

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, e a prática de atividade física estão associadas a um baixo risco de desenvolvimento do câncer do cólon e reto. Por outro lado, o consumo excessivo de carne vermelha e bebidas alcoólicas, o tabagismo e a obesidade ou o sobrepeso favorecem seu desenvolvimento(1). No entanto, o fator de risco mais relevante é o aumento da idade, ocorrendo 90% dos casos em idade acima dos 50 anos. Além disso, a história familiar de câncer colorretal e a predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino também são considerados fatores que aumentam o risco. São condições hereditárias frequentemente associadas ao câncer colorretal: a polipose adenomatosa familiar; o câncer colorretal hereditário sem polipose, também denominado síndrome de Lynch; a síndrome do carcinoma colorretal hereditário; a polipose juvenil familiar; a síndrome do adenoma plano e a síndrome de Peutz-Jeghers. Além dos fatores genéticos e ambientais, acredita-se que processos inflamatórios também possam estar envolvidos na gênese do câncer colorretal. Nesse sentido, destacam-se as doenças inflamatórias intestinais: na doença de Crohn, o risco é menor do que na colite ulcerativa



(estimado em mais de 40% após 25 anos de doença), porém maior do que o risco da população geral(1–3).

Até 85% dos tumores malignos do cólon ainda são diagnosticados tardiamente, em estádios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreamento para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura(4). 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, no caso da endoscopia, remover pólipos adenomatosos colorretais (precursores do câncer do cólon e reto), bem como tumores em estádios bem iniciais(1).

A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum e aceito para estadiamento do câncer. O câncer colorretal metastático é considerado o estágio IVA ou IVB, por essa classificação(6).

Dados epidemiológicos do National Cancer Institute mostram que a sobrevida aos 5 anos é de 64,9% (dados consolidados de 2005 a 2011)(2). Mas a taxa de sobrevida é melhor se a doença é detectada em estágios iniciais. As taxas de sobrevida de 5 anos para casos de câncer colorretal são de 93% a 97% para a doença em estágio I; de 72% a 85%, em estágio II; de 44% a 83% (dependendo do acometimento de linfonodos), em estágio III; e de menos de 8%, em estágio IV(7). O prognóstico para os pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, não tratadas, é de 5 a 12 meses de tempo de sobrevida mediana(8). Aproximadamente 50% dos pacientes com sintomas apresentam doença local avançada (estágio III) ou metástase (estágio IV) no momento do diagnóstico de câncer colorretal (7,9). Apesar de as estatísticas normalmente apresentarem dados conjuntos, os cânceres de cólon e de reto podem ter divergências em suas características e, conseqüentemente, no tratamento e prognóstico.

2.2. Tratamento

O tratamento do câncer retal (classificado como qualquer câncer cuja margem distal seja observada a até 15 cm da margem anal, usando-se um sigmoidoscópio rígido) é diferente do empregado no câncer de cólon. O tratamento cirúrgico do câncer retal varia de acordo com o



estádio e a localização do câncer(10). Assim, a descrição abaixo terá como foco o tratamento do câncer colorretal metastático (estágio IV do sistema TNM da UICC/AJCC) ou recidivado com metástase.

As Diretrizes Terapêuticas do câncer colorretal, publicadas pela Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014, apresentam as seguintes recomendações para o tratamento do câncer colorretal metastático.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital, que é responsável pela aquisição e fornecimento dos antineoplásicos que nele se prescrevem. . A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de acometimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática e reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%(11).

Doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. (12).

Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando clinicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano. Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com



benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção.

Para o tratamento do câncer de cólon, estágio IV ou doença recidivada, as opções terapêuticas são: ressecção cirúrgica em caso de lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica, radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou sistêmica e quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

Para o tratamento do câncer de reto, em estágio IV ou doença recidivada, as opções terapêuticas são: ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperitoneal, ressecção de metástase hepática ou pulmonar, quimiorradioterapia paliativa, quimioterapia paliativa e radioterapia paliativa.

O tratamento cirúrgico pode ainda 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(13–16).

Algumas diretrizes internacionais, como as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (17) e da Sociedade Europeia para Oncologia Médica (ESMO) de 2010(18), atualizadas em 2013(19) recomendam o uso de cetuximabe, bevacizumabe ou panitumumabe em primeira linha de tratamento do câncer colorretal avançado/metastático em combinação com a quimioterapia citotóxica. Todavia, é importante ressaltar que recomendações de diretrizes de especialidades médicas podem diferir e não serem eficientes em sistemas de saúde com cobertura universal.

Desta forma, o objetivo deste relatório é analisar a tecnologia cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático, na perspectiva do SUS.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Cetuximabe

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR - *EpidermalGrowthFactor Receptor* -, em inglês) faz parte da via de sinalização envolvida no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão celular/metástase. 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 (*Epitelial GrowthFactor Receptor* - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular. Ele se liga ao EGFR com uma afinidade que é aproximadamente 5 a 10 vezes maior do que o ligante endógeno e bloqueia a ligação de ligantes endógenos do EGFR, resultando em uma inibição da função do receptor. Induz a internalização do EGFR, o que pode levar a uma redução da regulação do EGFR. Também envia células imunoefetoras citotóxicas na direção de células tumorais que expressam EGFR (mecanismo conhecido como Toxicidade Celular Dependente de Anticorpos [ADCC]). O cetuximabe mostrou atividade quando usado como agente único e em combinação com a quimioterapia citotóxica no tratamento do câncer colorretal metastático.

Nome comercial: (ERBITUX®)

Fabricante: MERCK SA

Indicação aprovada na Anvisa:

Para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR):

- em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5- fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua;
- como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

Para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço:

- em combinação com radioterapia para doença localmente avançada em pacientes que, de acordo com critério médico, não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia



– em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática.

Indicação proposta pelo demandante:

Tratamento de primeira linha para câncer colorretal metastático*

* Ao longo do processo de análise e consulta pública, a discussão em torno da eficácia evoluiu para subpopulações identificadas geneticamente (KRAS tipo selvagem e RAS tipo selvagem)

Posologia e Forma de Administração:

Posologia

O Erbitux® deve ser administrado uma vez por semana. A dose inicial é de 400 mg de cetuximabe por m² de superfície corporal, com um período de infusão recomendado de 120 minutos. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg por m² de superfície corporal, com um período de infusão recomendado de 60 minutos. A velocidade máxima de infusão não deve exceder 10 mg/min.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Solução injetável de cetuximabe na concentração de 5 mg/mL, em frasco-ampola de 20mL	R\$ 432,69	R\$ 470,30

*Preço apresentado pelo demandante, aplicando-se um desconto de 8% a ser concedido pelo fabricante caso o produto seja incorporado no SUS.

** PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo (com ICMS 0%) aprovado pela CMED em abril de 2014

Contraindicações:

O 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.



Precauções:

Reações infusionais

Podem ocorrer frequentemente reações graves relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas, em alguns casos com desfecho fatal.

A ocorrência de uma reação grave relacionada com a infusão requer a suspensão imediata e permanente do tratamento com cetuximabe, podendo necessitar de tratamento de emergência. Algumas destas reações podem ser de natureza anafilática ou anafilactoide ou representarem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC).

Os sintomas podem ocorrer durante a infusão inicial e em até várias horas depois desta, ou ainda em infusões subsequentes. É recomendável advertir os pacientes quanto à possibilidade destas reações tardias e instruí-los a contatar o médico caso ocorram sinais ou sintomas relacionados à infusão. Os sintomas podem incluir broncospasmo, urticária, hipo ou hipertensão, perda de consciência ou choque. Em casos raros, angina pectoris, infarto do miocárdio ou parada cardíaca foram observados.

Reações anafiláticas podem ocorrer poucos minutos após a primeira infusão, por exemplo, devido à reação cruzada de anticorpos IgE pré-formados com o cetuximabe. Estas reações estão frequentemente associadas com broncospasmo e urticária, podendo ocorrer apesar da utilização de pré-medicação. O risco de reações anafiláticas aumenta muito em pacientes com histórico de alergia à carne vermelha, ou à picadas de carrapato ou com resultados positivos de testes para detecção de anticorpos IgE contra o cetuximabe (α -1-3-galactose). Nestes pacientes, o cetuximabe deve ser administrado somente após avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, incluindo tratamentos alternativos, e apenas sob a supervisão cuidadosa de pessoal com treinamento adequado e equipamento de reanimação disponível.

A primeira dose deve ser administrada lentamente, com a velocidade não excedendo 5 mg/min, monitorizando-se cuidadosamente todos os sinais vitais durante pelo menos duas horas. Se, durante a primeira infusão ocorrer uma reação relacionada com a infusão nos primeiros 15 minutos, a infusão deve ser interrompida. Avaliação cuidadosa da relação benefício/risco deve ser efetuada antes de ser administrada uma infusão subsequente, levando em consideração a possibilidade do paciente ter anticorpos IgE pré-formados.



No caso de se desenvolver uma reação relacionada com a infusão mais tarde durante a infusão ou numa infusão subsequente, a conduta dependerá da gravidade:

- a) Grau 1: continuar a infusão lentamente sob supervisão cuidadosa
- b) Grau 2: continuar a infusão lentamente e administrar imediatamente tratamento sintomático
- c) Grau 3 e 4: interromper imediatamente a infusão, tratar vigorosamente os sintomas e contraindicar a utilização posterior de cetuximabe.

Uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) ocorre tipicamente no período de uma hora após a infusão e está menos frequentemente associada com broncospasmo e urticária. A SLC é normalmente mais grave na primeira infusão.

As reações leves ou moderadas relacionadas com a infusão compreendem muito frequentemente sintomas como febre, calafrios, tonturas ou dispneia, que ocorrem numa relação temporal próxima, principalmente com a primeira infusão de cetuximabe. Caso o paciente apresente uma reação leve ou moderada relacionada com a infusão, a velocidade da infusão deve ser reduzida. Recomenda-se que a velocidade de infusão seja mantida neste patamar mais baixo em todas as infusões seguintes.

É necessária uma monitorização cuidadosa dos pacientes, em particular durante a primeira administração. Recomenda-se atenção especial para pacientes com queda do estado geral e doenças cardiopulmonares preexistentes.

Eventos adversos da classe medicamentosa:

Reações adversas

Reações cutâneas

Reações cutâneas podem se desenvolver em mais de 80% dos pacientes e se apresentam principalmente na forma de *rash* cutâneo (similar à acne) e/ou, menos frequentemente, prurido, pele seca, descamação, hipertricrose ou alterações nas unhas (paroníquia). Aproximadamente 15% das reações de pele são graves, incluindo casos isolados de necrose cutânea. A maioria das reações cutâneas se desenvolvem dentro das primeiras 3 semanas de tratamento. Elas geralmente resolvem, sem sequelas, com o tempo, após a interrupção do tratamento com o Erbitux®, caso os ajustes recomendados em regime de dose sejam seguidos.



Lesões cutâneas induzidas por Erbitux® podem predispor pacientes a superinfecções (por exemplo, com *S. aureus*), que podem levar a complicações subsequentes como, por exemplo, celulite, erisipela ou, como resultado potencialmente fatal, síndrome estafilocócica da pele escaldada, fasciíte necrosante ou sepse.

Outras reações adversas

Cefaleia, conjuntivite, diarreia, náusea, vômitos, hipomagnesemia, desidratação, em particular secundária à diarreia ou à mucosite; hipocalcemia; anorexia, que pode levar à perda de peso.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Merck SA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela MERCK SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de cetuximabe para o tratamento na primeira linha do câncer colorretal metastático, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

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 RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com câncer colorretal metastático*
Intervenção (tecnologia)	Cetuximabe e quimioterapia citotóxica (=Poliquimioterapia)
Comparação	Quimioterapia citotóxica isolada**
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (sobrevida global, ***taxa de resposta e sobrevida livre de progressão) Segurança (efeitos adversos)
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas/Meta-análises e Ensaios clínicos randomizados (ECR)

* Ao longo do processo de análise e consulta pública, a discussão em torno da eficácia evoluiu para subpopulações identificadas geneticamente (KRAS tipo selvagem e RAS tipo selvagem)

** O demandante também incluiu como comparador um grupo de quimioterapia citotóxica + comparador ativo (bevacizumabe).

** No desfecho, o demandante inclui taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, no entanto, a CONITEC considerará o desfecho intermediário se este refletir o desfecho final (robusto).

Pergunta: O uso de cetuximabe em associação com a quimioterapia citotóxica para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao uso da quimioterapia citotóxica isolada ou associada ao bevacizumabe?



4.1. Evidência Clínica

O demandante incluiu 12 estudos no seu relatório, mas 2 deles não são adequados segundo as recomendações da CONITEC. Os resultados da busca realizada pela CONITEC e confrontada com as evidências encaminhadas pelo demandante resultaram em análise de 10 ensaios clínicos e 3 meta-análises.

- **Estudo 1:** Borner et al., 2008. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Annals of Oncology* 19: 1288.

A eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal metastático foram avaliadas neste ensaio clínico multicêntrico, fase II, que randomizou 74 pacientes no grupo XELOX (quimioterapia com oxaliplatina + capecitabina) e no grupo cetuximabe + XELOX. O estudo recebeu a nota 2 na escala de Jadad, indicando um grau elevado de viés, já que o estudo não descreve sobre o processo de randomização e de ocultação.

Resultados:

O estudo teve como principal objetivo avaliar a taxa de resposta objetiva aos dois regimes de tratamento. Além disso, são relatadas as taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes. Os resultados demonstraram, na 18ª semana, que o grupo controle teve 21,6% [IC95% 10 a 38%] e o grupo que usou cetuximabe teve 43,2% [IC95% 27 a 61%].

Na curva de sobrevida global, o tempo de sobrevida mediana foi de 16,5 meses [IC95% 14,3 a 27] para o grupo XELOS e de 20,5 meses [IC95% 15,5 a 27,2] para o grupo cetuximabe. No entanto, o estudo não descreveu os testes estatísticos inferenciais como o Risco Relativo – RR, OddsRatio – OR, Redução do Risco Relativo - RRR, Numero Necessário a Tratar – NNT, HazardRatio - HR, assim como os intervalos de confiança e o valor de erro do tipo I de significância estatística.

Limitações:

Este estudo clínico é um ECR fase II, que tem uma amostra pequena e com escore 2 de Jadad, visto que o processo de randomização não está claro no estudo, deixando dúvida quanto ao sigilo da alocação e cegamento. Além disso, o estudo coloca como desfecho primário a taxa de resposta que não é um desfecho substituto adequado e a análise dos



resultados é simplificada, não permitindo uma análise inferencial dos dados. Apesar de os autores do estudo discutirem os resultados da estatística descritiva, dado as estimativas pontuais, dizendo que os resultados apontam para eficácia superior da associação do cetuximabe, a ausência da estatística inferencial e os intervalos de confiança largos e sobrepostos, não possibilitaram verificar a eficácia a favor do grupo cetuximabe.

- **Estudo 2: Van Cutsem et al., 2009 (CRYSTAL).** Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 360(14):1408.

A eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal metastático foram avaliadas neste ensaio clínico multicêntrico, aberto, fase III, que randomizou 1198 pacientes em dois grupos, grupo FOLFIRI (5-Fluorouracila + Leucovorin + Irinotecano) e grupo Cetuximabe + FOLFIRI. O estudo recebeu a nota 3 na escala de Jadad. Parte dos pacientes (348) foram identificados como KRAS tipo selvagem e foram analisados de forma separada.

Resultados:

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão, mas o estudo também analisou a taxa de resposta e a sobrevida global.

Na análise incluindo todos os pacientes do estudo, os resultados do hazard ratio (HR) nos desfechos taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram 1,40 [IC95% 1,12 a 1,77], 0,85 [IC95% 0,72 a 0,99] e 0,93 [IC95% 0,93 a 1,07], respectivamente. Análise com seleção de pacientes identificados como KRAS tipo selvagem o HR foi de 1,91 [IC95% 1,24 a 2,93] para taxa de resposta, 0,68 [IC95% 0,50 a 0,94] para sobrevida livre de progressão e 0,84 [IC95% 0,64 a 1,11] para sobrevida global. Assim, o estudo mostrou que os pacientes com câncer colorretal com gene KRAS tipo selvagem poderiam se beneficiar da associação de quimioterapia com o cetuximabe no controle da progressão da doença, mas não aumentou a sobrevida global.

Na análise da segurança, os eventos adversos (grau III ou IV) foram mais frequentes no grupo tratado com adição do cetuximabe: reações cutâneas (todas grau 3: 19,7% versus 0,2%; $p < 0,001$), reações infusionais (2,5% versus 0,0%; $p < 0,001$) e diarreia (15,7% versus 10,5%); $p = 0,008$.



Limitações:

Este ECR fase III, multicêntrico, foi avaliado com 3 na escala de Jadad. Estudo que envolveu muitos centros de tratamento na Europa e 599 indivíduos em cada grupo. O processo de randomização foi descrito, mas deixa dúvida quanto ao sigilo da alocação e quanto ao cegamento, pois o próprio medicamento com seus efeitos colaterais indentificam os pacientes que estão em uso do cetuximabe. Além disso, o estudo coloca como desfecho primário a sobrevida livre de progressão, que é um substituto que pode ensejar questionamento na sua interpretação. A análise dos resultados é clara, e a análise inferencial dos dados mostra que o cetuximabe foi eficaz para a taxa de resposta e para a sobrevida livre de progressão. No entanto, a sobrevida global, que é o desfecho duro, o estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Desta forma, os resultados deste estudo demonstram benefícios nos desfechos intermediários, mas a adição do cetuximabe não aumentou a sobrevida global dos pacientes. Este estudo obteve suporte declarado da fabricante do cetuximabe e outras indústrias farmacêuticas.

- **Estudo 2.1:** Van Cutsem et al., 2011 (**CRYSTAL-updated**). 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. *Journal of Clinical Oncology* 29(15): 2011.

Em 2011, Van Cutsem et al. realizaram uma análise retrospectiva dos dados, identificando mais pacientes com *KRAS* tipo selvagem. De 348 indivíduos, foram identificados mais 318 casos *KRAS* tipo selvagem, totalizando uma amostra de 666 casos, que quando analisados em que grupo estavam, 350 eram do grupo FOLFIRI e 316 eram do grupo cetuximabe + FOLFIRI.

Resultados:

Como o estudo é o mesmo, o desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão, mas o estudo também analisou a taxa de resposta e a sobrevida global.

Com a nova amostra identificada dos pacientes com o gene *KRAS* tipo selvagem o HR para sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram 0,696 [IC95% 0,558 a 0,867] e 0,796 [IC95% 0,670 a 0,946], respectivamente. O estudo conclui que para os pacientes com



câncer colorretal com gene KRAS tipo selvagem o cetuximabe foi mais eficaz, sendo o efeito na sobrevida mediana de 3,5 meses.

- **Estudo 3:** Bokemeyer et al., 2009 (OPUS). Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 27(5):663.

A eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal metastático foram avaliadas neste ensaio clínico, aberto, fase II, que randomizou 344 pacientes em dois grupos, grupo FOLFOX (Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin) e grupo Cetuximabe + FOLFOX. O estudo recebeu a nota 3 na escala de Jadad. Parte dos pacientes (n=134) foram identificados com o gene KRAS tipo selvagem.

Resultados:

O principal objetivo do estudo foi avaliar as taxas de resposta aos tratamentos. A influência da mutação do gene *KRAS* sobre o desfecho do tratamento também foi avaliada. Aspectos de segurança também foram abordados pelos pesquisadores. O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta, mas o estudo também analisou a taxa de ressecção R0 e sobrevida livre de progressão.

Os resultados da análise por intenção de tratamento, o Odds Ratio (OR) nos desfechos taxa de resposta e taxa de ressecção R0 foram 1,516 [IC95% 0,975 a 2,355] e 1,99 [IC95% 0,57 a 6,90], respectivamente. Para o desfecho sobrevida livre de progressão o HR foi 0,931 [IC95% 0,705 a 1,23]. A análise de subgrupos para os pacientes identificados como KRAS tipo selvagem o Odds Ratio (OR) da taxa de resposta e da taxa de ressecção R0 foram 2,54 [IC95% 1,24 a 5,23] e 0,40 [IC95% 0,10 a 1,79], respectivamente. Para o desfecho sobrevida livre de progressão o HR foi 1,83 [IC95% 1,095 a 3,056]. Assim, o estudo mostrou que em pacientes com câncer colorretal com gene KRAS tipo selvagem, o cetuximabe foi eficaz nos desfechos avaliados. No entanto, importante salientar que esta é uma análise post hoc, e essa inferência teria que ser confirmada por resultados de outros estudos ou um novo estudo clínico modelado para esse subgrupo de pacientes.

Na análise da segurança, os resultados de efeitos adversos de grau III/IV mostram que o cetuximabe poderia aumentar os efeitos adversos, OR= 1,09 [IC95% 0,78 a 1,52].



Limitações:

Este ECR é um estudo de fase II e foi avaliado com 3 na escala de Jadad. O processo de randomização foi descrito, mas deixa dúvida quanto ao sigilo da alocação e quanto ao cegamento. Além disso, o estudo coloca como desfecho primário a taxa de resposta, desfecho este que passa por subjetividade considerável. A análise dos resultados é clara, e a análise inferencial dos dados mostra que o cetuximabe foi eficaz para a taxa de resposta e para a sobrevida livre de progressão. No entanto, a sobrevida global, que é o desfecho duro e mais importante, não foi relatada. Desta forma, os resultados deste estudo demonstraram benefícios nos desfechos intermediários, mas os resultados não da adição do cetuximabe não pode ser analisada em relação ao aumento na sobrevida global dos pacientes.

- **Estudo 3.1 (OPUS):** Bokemeyer et al., 2011. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology*.

Em 2011, Bokemeyer et al. realizaram uma análise retrospectiva dos dados e identificaram mais pacientes com gene KRAS tipo selvagem. De 134 indivíduos, foram identificados mais 45 casos KRAS tipo selvagem, totalizando uma amostra de 179 casos, que quando analisados em que grupo estavam, 97 receberam o protocolo FOLFOX-4 e 82 receberam cetuximabe + FOLFOX-4.

Resultados:

Com a nova amostra identificada dos pacientes com o KRAS tipo selvagem o HR para sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram 0,567 [IC95% 0,375 a 0,856] e 0,855 [IC95% 0,599 a 1,219], respectivamente. O estudo conclui que, mesmo com um número maior de pacientes com câncer colorretal com gene KRAS tipo selvagem o benefício ao receber cetuximabe associado ao esquema quimioterápicos só ocorreu para o desfecho intermediário, pois não houve aumento de sobrevida dos pacientes.

- **Estudo 4:** Maughan et al., 2011 (COIN). Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*; 377: 2103.



A eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal metastático foram avaliadas neste ensaio clínico, fase III, que randomizou 1.630 pacientes em dois grupos, grupo quimioterapia (Oxaliplatina + capecitabina ou oxaliplatina + fluorouracila + ácido folínico) e grupo Cetuximabe + quimioterapia. O estudo recebeu a nota 3 na escala de Jadad. Parte dos pacientes, 45% (n=729) foram identificados como K-ras Wild-type.

Resultados:

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global nos pacientes com o gene KRAS tipo selvagem. Os dados de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão também foram analisados.

Os resultados da sobrevida global dos pacientes KRAS tipo selvagem, o Hazard Ratio (HR) foi de 1,04 [IC95% 0,87 a 1,23] e foi obtido um HR=0,96 [IC95% 0,82 a 1,12] para a sobrevida livre de progressão. Para o desfecho de taxa de resposta o HR foi 1,35 [IC95% 1 a 1,82].

Limitações:

Este ECR fase III foi avaliado com 3 na escala de Jadad. O processo de randomização foi descrito, mas deixa dúvida quanto ao sigilo da alocação e quanto ao cegamento. Este estudo é o primeiro a colocar como desfecho primário a sobrevida global. A análise dos resultados é clara, e a análise inferencial dos dados mostra que o cetuximabe não foi eficaz para nenhum dos desfechos avaliados. Desta forma, os resultados deste estudo demonstram que a adição do cetuximabe não trouxe benefícios adicionais aos pacientes.

- **Estudo 5: Tveit et al., 2012 (NORDIC-VII).** Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *Journal of Clinical Oncology*. 30(15): 1755.

Ensaio clínico randomizado, fase III, aberto: 556 pacientes foram randomizados em 3 grupos, grupo FLOX isolado, grupo cetuximabe + FLOX e grupo cetuximabe (contínuo) + FLOX (intermitente). O principal objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida livre de progressão. Mas os desfechos de sobrevida global e taxa de ressecção também foram analisados. A influência da mutação do gene *KRAS* sobre os desfechos também foram avaliadas, bem como os aspectos



de segurança. Foram identificados 303 pacientes com o gene KRAS tipo selvagem para análise de subgrupos.

Resultados:

Os resultados, na análise por intenção de tratamento, o Odds Ratio (OR) nos desfechos taxa de resposta e taxa de ressecção R0 foram, 1,35 [IC95% 0,90 a 2,02] e 1,56 [IC95% 0,77 a 3,16], respectivamente. Para os desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global, o HR foi 0,89 [IC95% 0,72 a 1,11] e 1,06 [IC95% 0,83 a 1,35]. Na análise de subgrupos para os pacientes identificados como KRAS tipo selvagem, nos desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global, o HR foi 0,92 [IC95% 0,73 a 1,16] e 1,10 [IC95% 0,84 a 1,44]. Assim, o estudo mostra que, nos pacientes com câncer colorretal com gene KRAS tipo selvagem o uso do cetuximabe não mostrou benefício.

Na análise da segurança, os resultados de efeitos adversos de grau III/IV não mostraram ser diferentes entre os grupos. Mas o cetuximabe aumentou os efeitos adversos sobre a pele, OR= 1,09 [IC95% 0,78 a 1,52].

Todos os resultados descritos acima são referentes a comparação entre os grupos FLOX isolado vs. cetuximabe + FLOX.

Limitações:

Este ECR fase III foi avaliado com 3 na escala de Jadad. A randomização é citada, mas deixa dúvida quanto ao seu processo, quanto ao sigilo da alocação e quanto ao cegamento. Além disso, o estudo coloca como desfecho primário a sobrevida livre de progressão. A análise dos resultados é clara, e a análise inferencial dos dados mostra que o benefício do uso do cetuximabe, não foi detectado para os desfechos analisados ($p > 0,05$).

- **Estudo 6: Moosmann et al., 2011 (AIO KRK-0104).** Cetuximab Plus Capecitabine and Irinotecan Compared With Cetuximab Plus Capecitabine and Oxaliplatin As First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: AIO KRK-0104 —A Randomized Trial of the German AIO CRC Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 29(8): 1050.

Ensaio clínico randomizado, fase II, open-label, conduzido em 35 centros na Alemanha. 185 pacientes receberam cetuximabe e foram randomizados em 2 protocolos diferentes de quimioterapia, 93 pacientes alocados para o grupo A: CAPIRI (Capecitabine + Irinotecano) e 92



pacientes para o grupo B: CAPOX (Capecitabine+Oxaliplatina). O principal objetivo do estudo foi avaliar a taxa de resposta global do tumor. Tempo para progressão e taxa de controle da doença foram analisadas como desfechos secundários. Os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão também foram analisadas. A influência da mutação do gene *KRAS* (com identificação do códon 12 e 13) sobre os desfechos também foram avaliadas. Aspectos de segurança foram relatados pelos pesquisadores.

Resultados:

Os resultados analisados por intenção de tratamento, mostraram que a taxa de resposta geral foi similar entre os grupos A e B, 46,1% [IC95% 35,4 a 57] e 47,7% [IC95% 37 a 58,7], respectivamente. A taxa de controle da doença também foi similar em ambos os grupos A e B, 74,2% [IC95% 63,8 a 82,9] e 77,3% [IC95% 67,1 a 85,5], respectivamente. A sobrevida livre de progressão foi similar entre os grupos A e B, 6,1 meses [IC95% 5,4 a 7,7] e 7,1 meses [iC95% 5,6 a 9,1], respectivamente. A sobrevida global também foi similar entre os grupos A e B, 21,1 meses [IC95% 17,1 a 28,7] e 25,5 meses [iC95% 19,4 a 33,8], respectivamente.

Foram identificados 144 pacientes com status do gene *KRAS*, sendo 89 pacientes *KRAS* tipo selvagem. O status tipo *KRAS* não influenciou os desfechos avaliados.

Limitações:

Este ECR é um estudo de fase II e foi avaliado com 3 na escala de Jadad. A randomização é citada, mas é um estudo open label. Além disso, o estudo coloca como desfecho primário a taxa de resposta global do tumor, uma avaliação subjetiva que pode ter viés devido ao estudo não ter controle de cegamento dos avaliadores. A análise dos resultados é clara, mas a análise inferencial dos dados não compara os resultados de forma direta entre os grupos avaliados. Além disso, este estudo não tem como objetivo verificar a eficácia do cetuximabe, pois ambos os grupos receberam cetuximabe como tratamento.

- **Estudo 7: Stintzing et al., 2012 (AIO study KRK-0306).** FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with *KRAS*: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology* 23: 1693.



Ensaio clínico randomizado de comparação direta do cetuximabe vs. bevacizumabe, fase III, conduzido em 177 centros na Alemanha e Austria. Ambos os grupos receberam o protocolo FOLFIRI (5-Fluorouracil + Irinotecano). 336 pacientes foram randomizados em 2 grupos, 169 pacientes foram alocados para o grupo A: Cetuximabe e 167 pacientes para o grupo B: Bevacizumabe. Este estudo só analisou o subgrupos de pacientes identificados com os tipos KRAS códon 12 e 13 (n=96). O principal objetivo do estudo foi avaliar a taxa de resposta global do tumor. Tempo para progressão, taxa de controle da doença, sobrevida global e sobrevida livre de progressão também foram analisadas como desfechos secundários.

Resultados:

Os resultados foram analisados por intenção de tratamento nos 96 pacientes que continham o gene identificado KRAS nos códons 12 e 13. A taxa de resposta geral do tumor foi similar entre os grupos A e B, 44% [IC95% 29 a 59] e 48% [IC95% 33 a 62], respectivamente, $p=0,86$. A taxa de controle da doença também foi similar em ambos os grupos A e B, 90% [IC95% 81 a 99] e 89% [IC95% 80 a 98], respectivamente, $p=1,0$. A sobrevida livre de progressão também foi similar entre os grupos A e B, 7,5 meses [IC95% 5,7 a 10,4] e 8,9 meses [IC95% 7,3 a 11,4], respectivamente, não demonstrando diferença estatisticamente significativa, $p=0,86$. A sobrevida global também foi similar entre os grupos A e B, 22,7 meses [IC95% 18,3 a 27] e 18,7 meses [IC95% 13 a 24,4], respectivamente, $p=0,69$. Só 19 pacientes eram KRAS codon 13, dificultando a análise dos resultados. Os 77 pacientes KRAS codon 12 foram analisados em relação a sobrevida livre de progressão e sobrevida global e os resultados são similares entre os grupos A e B, 9,7 meses [IC95% 6 a 13,3] e 9,1 meses [IC95% 6,9 a 11,3], respectivamente, e 23,7 meses [IC95% 19,6 a 27,7] e 21 meses [IC95% 13,5 a 28,5]. Conclusão: Ambas as estratégias de tratamento não modificaram os resultados.

Limitações:

Ensaio clínico randomizado, fase III, que apresentou o processo de randomização adequado, mas não descreve nenhum tipo de cegamento. O ponto relevante deste estudo é a amostra pequena utilizada, pois o estudo é uma análise de um subgrupo do pacientes com câncer colorretal metastático. No estudo estava declarado que foi financiado pelas fabricantes da tecnologia em estudo.



- **Estudo 8: Heinemann et al., 2014 (FIRE-3).** FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–75.

A eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe e do bevacizumabe no tratamento do câncer colorretal metastático (estágio IV) foram avaliadas neste ensaio clínico multicêntrico, aberto, fase III, que randomizou 592 pacientes com câncer colorretal metastático KRAS tipo selvagem exon 2, em dois grupos, sendo 297 pacientes para o grupo cetuximabe e 295 pacientes para o grupo bevacizumabe, ambos os grupos receberam o protocolo de quimioterapia FOLFIRI (5-Fluorouracila + ac. fólico + Irinotecano). O desfecho primário avaliado pelo estudo foi a proporção de pacientes que obtiveram resposta objetiva do tumor. Os desfechos secundários foram a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global.

Resultados:

Na análise realizada por intenção de tratar, a resposta objetiva (parcial ou completa) do tumor não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, cetuximabe vs. bevacizumabe, OR=1,18 [IC95% 0,85 a 1,64], p=0,18. A sobrevida livre de progressão também foi similar entre os grupos que utilizaram cetuximabe e bevacizumabe, 10 meses [IC95% 8,8 a 10,8] e 10,3 meses [IC95% 9,8 a 11,3], HR=1,06 [IC95% 0,88 a 1,26], respectivamente. Na avaliação da sobrevida global o grupo que utilizou cetuximabe mostrou um pequeno aumento de 3,7 meses, HR=0,77 [IC95% 0,62 a 0,96], p=0,017. A mediana foi de 28,7 meses [IC95% 24 a 36,6] para o grupo cetuximabe e 25 meses [IC95% 22,7 a 27,6] no grupo bevacizumabe. No entanto, apesar da análise dos eventos adversos não mostrarem diferença estatisticamente significativa, 5 mortes ocorreram somente no grupo que recebeu bevacizumabe e todos foram relacionados aos efeitos adversos ocorridos.

Limitações:

Este ECR fase III, multicêntrico, apresenta uma avaliação do Jadad de 3. O estudo envolveu muitos centros de tratamento na Alemanha e na Austria, e recrutou 592 pacientes. O processo de randomização foi descrito, mas é um estudo aberto sem cegamento. Apesar do estudo ter uma amostra calculada para o estudo, o desfecho primário foi a taxa de resposta, no qual não mostrou diferença estatisticamente significativa. A sobrevida livre de progressão também não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre o uso de



cetuximabe e do bevacizumabe. Na análise da sobrevida global, que foi desfecho secundário, os resultados mostram uma diferença de 7,5 meses, sendo 33,1 meses [IC95% 24,5 a 39,4] para o grupo cetuximabe e 25,6 meses [IC95% 22,7 a 28,6] no grupo bevacizumabe. No entanto, desfechos secundários são exploratórios e os resultados devem ser interpretados adequadamente. O resultado da sobrevida global ter apresentado diferença foi surpreendente e alguns pontos foram levantados pelos próprios autores, a saber: O número de eventos é pequeno e o intervalo de confiança é largo. Há outro estudo (CALGB 84405) que não mostrou diferença na sobrevida global entre o cetuximabe e o bevacizumabe, no entanto, os estudos têm algumas características diferentes. Outro aspecto discutido é que o tratamento de primeira linha pode gerar alterações biológicas no tumor favorecendo o efeito do bevacizumabe como tratamento de segunda linha no grupo que recebeu tratamento de primeira linha de cetuximabe, fator não controlado pelo estudo. Pois, somente 41% do grupo que recebeu tratamento de bevacizumabe como primeira linha recebeu cetuximabe como tratamento de segunda linha, comprometendo o equilíbrio entre os tratamentos e colocando viés sobre o resultado de eficácia do cetuximabe. Outro aspecto relevante a ser considerado em relação a sobrevida global é o fato de ter ocorrido 5 (3%) mortes relacionados aos efeitos adversos do bevacizumabe, fato este que sem um grupo controle não é possível afirmar os benefícios do cetuximabe.

- Estudo: Bokemeyer et al., 2012. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. *European Journal of Cancer* 48: 1466

- Estudo: Láng et al., 2013. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *European Journal of Cancer* 49: 439.

Os dois estudos acima foram avaliados e excluídos após leitura integral do texto. O primeiro estudo, Bokemeyer et al (2012) é uma meta-análise de dois estudos que foram selecionados de forma não sistemática e sem critérios sistemáticos de inclusão/exclusão aceitáveis. O segundo estudo de Láng et al. não é um ensaio clínico que verifica eficácia ou segurança, mas uma análise de um estudo que usou a população do estudo CRYSTAL para avaliar a qualidade de vida dos pacientes.



Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados foram encontradas mais três meta-análises sobre o uso do cetuximabe associado a quimioterapia para tratamento de primeira linha no câncer colorretal metastático.

- **Estudo 1:** Petrelli et al. (2011)(21). Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 26:823

Os autores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para investigar os efeitos do anticorpos monoclonais dos receptores de fator de crescimento anti-epidérmico (cetuximabe e panitumimabe) em pacientes com câncer colorretal. Foram realizadas análise de diversos cenários. Para o cenário que está sendo avaliado neste parecer, os autores não encontraram benefício, estatisticamente significante, a favor do uso dos monoclonais. Para o uso associado do cetuximabe na primeira linha de tratamento, os RR para taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral foram 1,35 (IC95% 0,96 a 1,89), 0,64 (IC95% 0,41 a 1,01) e 0,79 [IC95% 0,59 a 1,07], respectivamente. No entanto, esta revisão tem um agravante, que é o uso do estudo de Karapetis (2008), que tem como grupo controle o melhor suporte de cuidados (Best support care) e não o uso da quimioterapia citotóxica. Além disso, a população não está bem definida.

- **Estudo 2:** Zhang et al. (2011)(22). Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* (2011) 26:1025–1033

Os autores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para investigar os efeitos do cetuximabe associado a quimioterapia citotóxica em pacientes com câncer colorretal recorrente ou metastático. Foram incluídos quatro ECR relevantes que foram avaliados quanto a qualidade e todos os estudos tem problemas no processo de randomização e na perda de seguimento. No cenário que está sendo avaliado neste parecer, os autores encontraram alguns benefícios a favor do uso do cetuximabe. O uso associado do cetuximabe na primeira linha de tratamento gerou Hazard Ratio (HR) para taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral que foram 1,93 (IC95% 1,14 a 3,26), 0,80 (IC95% 0,67 a 0,95) e 0,87 [IC95% 0,87 a 1,05], respectivamente; não mostrando eficácia a favor do cetuximabe para



sobrevida geral. Esta revisão incluiu dois estudos que a revisão de Petrelli et al (2011) acima citada não utilizou, mas em um dos estudos a população estudada já tinha feito uso de bevacizumabe e quimioterapia/radioterapia como tratamento de primeira linha, confundindo os resultados. Quando os pacientes identificados como K-ras wild-type foram analisados separadamente, o tamanho do efeito do cetuximabe modificou-se. Os HR para taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral foram 1,44 (IC95% 1,2 a 1,73), 0,64 [IC95% 0,50 a 0,84] e 0,84 [IC95% 0,64 a 1,11], respectivamente.

- **Estudo 3:** Zhou et al. (2012)(23). No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. PLOS ONE | Volume 7 | Issue 11.

Os autores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para investigar os efeitos do cetuximabe associado a quimioterapia baseada em oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal. Foram incluídos quatro ECR relevantes, envolvendo 1.270 pacientes. Os estudos foram avaliados quanto a qualidade pela escala Jadade todos os estudos obtiveram nota 3 na escala. No uso associado do cetuximabe na primeira linha de tratamento os HR para taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral foram 1,08 (IC95% 0,86 a 1,36), 0,87 [IC95% 0,65 a 1,17] e 1,02 [IC95% 0,89 a 1,18], respectivamente. Os resultados não mostram eficácia a favor do cetuximabe para sobrevida geral. Esta revisão incluiu um estudo que a usou panitumumabe em vez de cetuximabe, sendo que os valores de taxa de resposta estão enviesados por ele, pois este é o estudo que introduziu o maior efeito na meta-análise a favor dos anticorpos monoclonais e mesmo assim os resultados não demonstram que o benefício seja estatisticamente significativo.

Discussão das evidências

A quimioterapia está indicada para o tratamento dos pacientes com câncer colorretal metastático com intuito de prolongar a sobrevida, controlar sintomas e manter ou melhorar a qualidade de vida. A 5-fluorouracila, administrada de maneira sistêmica combinada ou não com o ácido folínico (leucovorin), formou a base dos esquemas de quimioterapia de primeira linha do câncer colorretal metastático durante várias décadas, tendo mostrado prolongar a



sobrevida global, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, novos agentes quimioterápicos (e.g., irinotecano, oxaliplatina) tornaram-se disponíveis e aumentaram as taxas de resposta, o tempo para progressão da doença e a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal metastático. Na prática, esses antineoplásicos são usados como agentes de primeira e segunda linhas de tratamento.

O demandante apresenta como proposta para a incorporação, a adição da tecnologia cetuximabe ao esquema de quimioterapia convencional para o tratamento do câncer colorretal metastático, com base na superioridade do desfecho de eficácia. A Secretaria-Executiva da CONITEC verificou na análise das evidências que o benefício é estatisticamente significativo para desfechos intermediários, como o aumento do tempo para progressão da doença. No entanto, a sobrevida global demonstrada pelos os estudos não demonstraram benefício da adição do cetuximabe ao esquema convencional de quimioterapia. Todos os desfechos intermediários são valiosos se estes refletirem em um aumento do desfecho de sobrevida global.

Na análise *post hoc*, pacientes identificados com o gene KRAS tipo selvagem (KRAS wild-type), mostraram aumento no tamanho do efeito do desfecho: Sobrevida livre de progressão da doença e taxas de resposta, porém o aumento na sobrevida global foi inconsistente nos estudos analisados neste documento.

As análises *post hoc*, embora possam fornecer hipóteses valiosas para o desenvolvimento de novos estudos, normalmente não tem poder estatístico para embasar a tomada de decisão a respeito de determinada tecnologia. Notavelmente, os estudos acima avaliados mostram benefício em um estudo mas em diversos estudos as pequenas diferenças apresentadas não se repetiram de forma estatisticamente significativa, resultados que foram sintetizados nas meta-análises apresentadas neste relatório.

4.2. Avaliação Econômica

Diante da inexistência de estudos econômicos nacionais avaliando a custo-efetividade de cetuximabe para tratamento em primeira linha dos pacientes com câncer colorretal metastático que expressam gene RAS selvagem, o demandante desenvolveu um estudo na perspectiva do Sistema Único de Saúde.



As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no quadro abaixo:

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Estudo de custo-efetividade	Este tipo de estudo está de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde.
2. Tecnologia/intervenção	Cetuximabe	Adequado
3. Comparador	Esquema FOLFIRI e FOLFOX	Adequado
4. População-alvo	Câncer colorretal metastático com gene RAS wild-type e KRAS	A população KRAS/RAS é subgrupo novo com evidências limitada
5. Desfecho	Taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global	Apesar do modelo estar apoiado em estados de transição que envolvem taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não há evidência de que a sobrevida global seja modificada pelo efeito do cetuximabe.
6. Horizonte temporal adequado	5 anos	A análise de lifetime é indicada por diretrizes metodológicas, no entanto o modelo deve gerar períodos que ficam próximos ao mundo real.
7. Duração de cada ciclo	1 mês	Os estudos e no mundo real, as avaliações não são realizadas de 1 e 1 mês, o período de análise deveria ser parecido com a realidade, pois 1 mês de ciclo com lifetime de 5 anos pode gerar resultados sub/superestimados da análise. Não foi apresentada justificativa para duração do ciclo escolhido.
8. Taxa de desconto	5%	É uma taxa contemplada em diretrizes internacionais.
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	MARKOV	Adequado (aceitável)
11. Tipos de custos	Custos diretos	Adequado. Os custos indiretos não seriam adequados neste relatório, dado a perspectiva do SUS.
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	4.150 a 6150mg/m ²	O multiplicador utilizado foi 1,7m ² por paciente.



13. Busca por evidência	Foi realizada uma busca por ensaios clínicos randomizados	A busca de evidência incluiu estudos que não podem ser usados como evidência direta para o cenário proposto e excluiu revisões sistemáticas.
14. Origem dos dados econômicos	CMED, BPS, SIGTAP	São as fontes recomendadas.
15. Origem dos dados de efetividade	Estudo CRYSTAL e OPUS, 2012 e Ciardiello et al., 2014 (trabalho apresentado na ASCO Annual meeting 2014)	A escolha deste estudo não está clara, já que existem outros estudos que obtiveram resultados diferentes, principalmente para os efeitos adversos e o estudo de Ciardiello et al., é um trabalho apresentado em congresso sem peer review, com análise de subgrupo.
16. Razão de custo-efetividade incremental	FOLFIRI= R\$ 70.255,09 FOLFOX= R\$109.236,53	A razão de custo-efetividade incremental pode estar subestimada dado que o demandante assumiu eficácia na sobrevida global.
17. Análise de sensibilidade	Univariada e probabilística	Na análise de sensibilidade univariada não foram contemplados os dados de eficácia.
18. Resultado das análises de sensibilidade	Variação entre R\$44.000,00 a mais de R\$95.000,00. A análise probabilística mostrou que 100% permaneceram no quadrante de mais efeito e mais custo e que 89% seria custo-efetivo se a referência de 3 PIB per capita for utilizado	A análise de sensibilidade não utilizou variação nos dados de eficácia de sobrevida global, que poderia elevar os valores significativamente. Há limitações sobre o uso de 3 PIBs per capita como limiar de custo-efetividade, pois a unidade desta estimativa é em DALY, não QALY.

O modelo simulou a progressão da doença e sobrevida de uma coorte de pacientes com câncer colorretal metastático RAS selvagem (wild type (wt)) para receber o protocolo FOLFIRI e com câncer colorretal metastático KRAS selvagem (wild type (wt)) para receber o protocolo FOLFOX, recebendo tratamento de primeira linha e linhas subsequentes em caso de progressão.

As evidências apresentadas pelo demandante da eficácia do cetuximabe estão baseados em dois principais estudos, o estudo CRYSTAL e o estudo OPUS(22), no entanto, este modelo utiliza os dados de um trabalho apresentado na ASCO Annual Meeting, 2014, que é uma análise de um subgrupo do estudo CRYSTAL. Desta forma, os dados utilizados para eficácia no modelo advindo deste estudo de Ciardiello et al. pode estar com os resultados superestimados.



É importante lembrar que qualquer aparente resultado na análise de subgrupos que foi levantada post hoc ao invés da hipótese primária é questionável(23).

Com o advento da medicina molecular, o número de candidatos a análise de subgrupos tem aumentado consideravelmente. A ideia baseada em fatores moleculares e genéticos é fascinante e a análise destes subgrupos pode gerar resultados enganosos. Pois a probabilidade de se observar diferenças clinicamente importantes nos resultados do tratamento por acaso aumenta com cada comparação adicional de grupos. Essa multiplicidade, se não previamente determinada, pode encorajar o equívoco na interpretação dos resultados, e os efeitos de tratamento em subgrupos relatados podem ser ilusórios. Entre os diversos problemas encontrados na análise de subgrupos, a saber, diferenças estatisticamente significantes encontrados somente pela chance do acaso de multiplicidade de comparações, racional biológico, literatura adicional e múltiplos desfechos mostrando a mesma direção(23), chama atenção os resultados dos estudo FIRE-3 que mostra resultado conflitante do subgrupos geneticamente identificado com o gene KRAS/RAS selvagem, que mostra que a sobrevida livre de progressão não mostrou diferença estatisticamente significativa, mas a sobrevida global foi maior no grupo que utilizou o cetuximabe associado. Resultado conflitante, pois a literatura da análise de subgrupo anterior somente identificado como gene KRAS selvagem mostra aumento de sobrevida livre de progressão e não mostrou aumento na sobrevida global. Assim, se o efeito subgrupo é demonstrada por apenas um resultado, mas não por outros resultados estreitamente relacionados, a validade do efeito observado torna-se menos confiável.

Os estados de saúde descritos no modelo que o demandante encaminhou incluíram as seguintes condições: Doença metastática em tratamento de primeira linha, tratamento de segunda linha após progressão da doença, tratamento de terceira linha após progressão da doença, ressecção curativa, sobrevida livre de progressão após ressecção curativa, progressão da doença após ressecção curativa e óbito. Abaixo podemos ver o modelo apresentado pelo demandante.

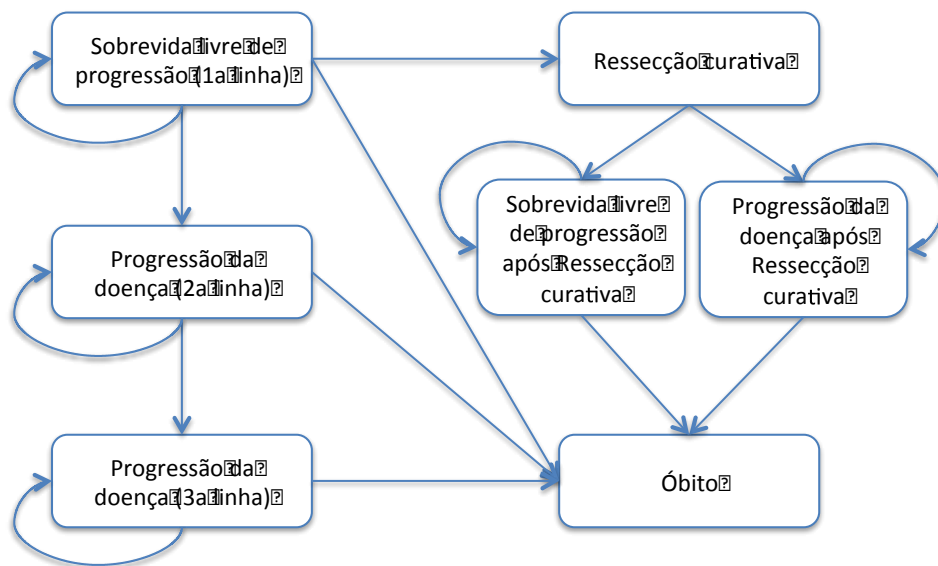


Figura 1. Modelo de Markov e os seus estados de transição

Para o modelo que simulou o protocolo FOLFIRI, considerou-se que todos os pacientes iniciariam o modelo com câncer colorretal RAS selvagem (Há um programa da Merck, atualmente chamado GENTeorient, que disponibiliza o teste mutacional) e receberiam tratamento com cetuximabe + FOLFIRI ou FOLFIRI isolado. No modelo parte dos pacientes tratados seriam elegíveis à cirurgia e teriam sucesso na ressecção (R0), mas o sucesso aqui considerado em todos os pacientes é um complicador já que é uma cirurgia grande com possibilidade de complicação, devendo ser testada na análise de sensibilidade para diminuir a incerteza deste dado. Assim 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. Pacientes em tratamento de segunda linha poderiam progredir ainda para terceira linha de tratamento, na qual receberiam melhor cuidado de suporte. Foi considerado o risco de morte em todos os estágios do modelo. Parte complicada neste modelo é o demandante assumir eficácia com dados ainda controversos, pois ignora o fato do cetuximabe não se mostrar efetivo na sobrevida global em grande número das evidências, e o modelo traz os resultados



dos desfechos intermediários para os estados de transição que refletiriam na sobrevida global, dado que as evidências não apresentaram esta correlação direta.

Como o valor do HR correspondem a duração do ensaio clínico, o demandante extrapolou tais dados para o horizonte de tempo de 5 anos do modelo econômico de forma a permitir o cálculo de valores médios de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os comparadores incluídos na análise. Importante lembrar que os modelos são simplificações da realidade, mas devem ter como pressuposto a aproximação da realidade. Apesar do modelo parecer conservador, por ter sido ajustado para 5 anos, é necessário que o modelo quando corrido até que a coorte seja finalizada reflita a sobrevida próxima da vida real, e a sobrevida após 5 anos destes pacientes é aproximadamente de 10%, justificando este cenário mais conservador de 5 anos. No entanto, o modelo não deve ser simplesmente parado no 5 anos do modelo, mas o modelo deve conseguir gerar análise no qual a coorte de entrada tenha sido absorvida, próximo dos 90%, dentro destes 5 anos. Além disso, ignorar as evidências que o cetuximabe não apresentou aumento na sobrevida global de forma consistente pode comprometer e inviabilizar a análise de custo-efetividade, já que eficácia é pressuposto para este tipo de análise.

Dados de eficácia utilizados no modelo

Cetuximabe associado à FOLFIRI versus quimioterapia isolada com FOLFIRI

Para estimar as probabilidades de transição dos pacientes do estágio de primeira linha para os estados de morte e progressão para segunda linha foram considerados os resultados do poster apresentado na ASCO Annual Meeting 2014 que é um estudo retrospectivo de subgrupo de pacientes com RAS selvagem do estudo CRYSTAL, por conta da ausência destes dados em estudos publicados em periódicos *peer review*, que torna esta transição com alto grau de incerteza, pois este subgrupo RAS selvagem é composto por 178 pacientes que utilizaram cetuximabe vs 189 pacientes no grupo que utilizou o FOLFIRI isolado.

Os dados utilizados no modelo foram: Sobrevida livre de progressão: 11,4 vs 8,4 meses, HR=0,56 [IC95%0,41 a 0,76] e sobrevida Global: 28,4 vs 20,2 meses, HR=0,69 [IC95% 0,54 a 0,88]. Além disso foi necessário extrapolar tais dados para o horizonte de tempo de 5 anos do modelo econômico de forma a permitir o cálculo de valores médios de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os comparadores incluídos na análise.



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 também da análise retrospectiva do estudo CRYSTAL. O percentual de pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa no grupo cetuximabe + FOLFIRI foi de 5,1%. A taxa de ressecção curativa foi de 2% para pacientes tratados com FOLFIRI. 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 metastático e que, através de quimioterapia, foram levados a um status que permitiu a ressecção, publicado por Adam et al(24). Esta parte do protocolo demonstra que a ressecção (R0) ocorreria somente na 16 semana após o início do tratamento, dado a análise retrospectiva, reforçando o uso inadequado do uso de ciclos de 1 mês no modelo de markoviano utilizado. Além disso, o estudo de Adam et al(24) mostra que houve recorrência alta dos casos submetidos a hepatectomia, assim apesar do objetivo de ressecção (R0), 29% tiveram recorrência do tumor.

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 et al(25).

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. As probabilidades de transição a partir dos estados de tratamento de segunda ou terceira linha foram consideradas as mesmas independentemente do tratamento recebido em primeira linha.

Pacientes progredindo para terceira linha de tratamento seriam tratados com 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(26), considerando-se os resultados de sobrevida do grupo recebendo melhor cuidado de suporte.



Cetuximabe associado à FOLFOX versus quimioterapia isolada com FOLFOX

Para estimar as probabilidades de transição dos pacientes do estágio de primeira linha para os estados de morte e progressão para segunda linha foram considerados os resultados da análise de subgrupo de pacientes com KRAS selvagem do estudo OPUS, que comparou o uso do cetuximabe+FOLFOX vs FOLFOX isolado. A sobrevida livre de progressão foi de 8,3 vs 7,2 meses, HR=0,567 [IC95% 0,375 a 0,856] e para sobrevida global foi de 22,8 vs 18,5 meses, HR=0,855 [IC95% 0,599 a 1,219]. Note que a sobrevida global não é estatisticamente significativa. Mesmo assim, os valores das curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global que correspondem à duração do ensaio clínico, foram extrapolados tais curvas para o horizonte de tempo de 5 anos do modelo econômico de forma a permitir o cálculo de valores médios de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para os comparadores incluídos na análise. As funções paramétricas que melhor se adequaram para extrapolação dos dados de sobrevida descritos nas curvas de Kaplan-Meier dos ensaios clínicos de cetuximabe foram:

- Probabilidade de progressão para morte ou para segunda linha dos pacientes tratados em primeira linha com cetuximabe + FOLFOX: curva Log-normal
- Probabilidade de progressão para morte ou para segunda linha dos pacientes tratados em primeira linha com FOLFOX: curva Weibull

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 de acordo percentuais de pacientes submetidos à ressecção R0 do estudo OPUS. O percentual de pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa no grupo cetuximabe + FOLFOX foi de 7,3% e de 3,1% no grupo tratado com FOLFOX.

Dados de Segurança utilizados no modelo do cetuximabe associado à FOLFIRI versus quimioterapia isolada com FOLFIRI

A incidência de eventos adversos nos diferentes grupos foi obtida do estudo CRYSTAL em sua fase prospectiva. Os percentuais de eventos adversos graus 3 e 4 com frequência igual ou superior a 5% considerados na análise estão descritos abaixo, tabela 2.



Tabela 2. Incidência de eventos adversos incrementais considerados na análise (cenário base)

Evento Adverso	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Neutropenia	28,2%	24,6%	3,6%
Leucopenia	7,2%	5,1%	2,1%
Diarreia	15,7%	10,5%	5,2%
Náusea/Vômito	4,7%	5,0%	-0,3%
Fadiga	5,3%	4,7%	0,6%
Toxicidade Cutânea	19,7%	0,2%	19,5%

Dados de Segurança utilizados no modelo do cetuximabe associado à FOLFOX versus quimioterapia isolada com FOLFOX

A incidência de eventos adversos nos dois grupos com quimioterapia com FOLFOX foi obtida do estudo OPUS. Do mesmo modo que no cenário base, os percentuais de eventos adversos incrementais graus 3 e 4, com frequência igual ou superior a 5%, considerados na análise estão descritos abaixo, tabela 3.

Tabela 3. Incidência de eventos adversos incrementais considerados na comparação com FOLFOX.

Evento Adverso	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Neutropenia	30,0%	34,0%	-4,0%
Leucopenia	7,0%	6,0%	1,0%
Diarreia	8,0%	7,0%	1,0%
Neurotoxicidade	4%	7%	-3,0%
Toxicidade Cutânea	18,0%	0,6%	17,4%

A incidência de eventos adversos nos diferentes grupos foram obtidos de ensaios randomizado, para popular o modelo, mas estes deveriam ter origem em estudos observacionais que tem maior tempo de acompanhamento, e assim o ecr poderiam gerar os valores relativos do uso ou não do cetuximabe, subestimando efeitos adversos que poderiam ocorrer ao longo dos 5 anos.



Dados de custos diretos

Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, considerando: medicamentos, tratamento de eventos adversos, cirurgia de ressecção, medicamentos para tratamento após progressão, melhor cuidado de suporte e acompanhamento dos pacientes.

O modelo considerou o valor de R\$ 432,69 para a apresentação do cetuximabe (ErbixTM) com 100 mg. Este valor corresponde ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 0% no valor de R\$ 470,32 publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), aplicando-se um desconto de 8% a ser concedido pelo fabricante caso o produto seja incorporado ao SUS.

Em relação ao tratamento padrão preconizado no SUS, independentemente do esquema de tratamento utilizado, seja ele FOLFIRI ou FOLFOX, adotou-se o valor de reembolso relacionado as Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) de 1ª e 2ª linha para o tratamento do câncer de cólon e reto, de acordo com a tabela SIGTAP. Desta forma, os custos de tratamento quimioterápico, bem como o tratamento pré - quimioterápico, possuem valor fixo de acordo com o valor de reembolso da APAC respectiva.

Tratamento de primeira linha

Os protocolos de tratamento considerados para o tratamento de primeira linha na análise comparando cetuximabe + FOLFIRI versus FOLFIRI isolado foram:

- **FOLFIRI:** irinotecano 180 mg/m² no dia 1, leucovorina 400 mg/m² no dia 1, e 5-fluorouracil 400mg/m² em bolus no dia 1 seguido por uma infusão contínua de 46 horas de 2.400mg/m² em ciclos de 14 dias. Para cálculo da dose unitária por paciente foi considerada uma superfície corporal média de 1,70 m².
- **Cetuximabe + FOLFIRI:** cetuximabe a cada 7 dias, sendo a primeira infusão de 400mg/m² e todas as infusões subsequentes de 250mg/m² + FOLFIRI como descrito acima.

Os protocolos de tratamento considerados para o tratamento de primeira linha na análise comparando cetuximabe + FOLFOX versus FOLFOX isolado foram:



- **FOLFOX:** oxaliplatina 85 mg/m² no dia 1, leucovorina 200 mg/m² nos dias 1 e 2 (400 mg/m² no total), e 5-fluorouracil 400mg/m² em bolus seguido por uma infusão contínua de 22 horas de 600mg/m² nos dias 1 e 2 (2.000 mg/m² no total) em ciclos de 14 dias. Para cálculo da dose unitária por paciente foi considerada uma superfície corporal média de 1,70 m².
- **Cetuximabe + FOLFOX:** cetuximabe a cada 7 dias, sendo a primeira infusão de 400mg/m² e todas as infusões subsequentes de 250mg/m² + FOLFOX como descrito acima.

Para os protocolos combinados com cetuximabe foi considerada a administração de pré-quimioterapia com difenidramina 10mg e dexametasona 8 mg por ciclo semanal.

Considerando-se que são tratamentos infusionais, foram incluídos ainda custos de administração para cada infusão dos medicamentos. Os tratamentos de primeira linha foram administrados por uma duração máxima de 24 semanas.

Para tratamento dos eventos adversos incluídos na análise, as condutas foram estimadas a partir de consulta a especialista referência em oncologia na cidade do Rio de Janeiro e com base em diretrizes de tratamento do National Comprehensive Cancer Network(17).

A partir do custo unitário do cetuximabe e do padrão de tratamento com cetuximabe mencionado foi possível se calcular o custo por ciclo de tratamento com o medicamento. O custo por evento foi calculado multiplicando-se os recursos estimados para tratamento e seus respectivos custos unitários. O custo ponderado para pacientes tratados com cetuximabe + FOLFIRI ou FOLFIRI isolado foi obtido multiplicando-se a incidência estimada de cada tipo de evento adverso para cada grupo de tratamento pelo seu respectivo custo por evento.

Considerou-se que pacientes que se tornassem elegíveis para cirurgia receberiam em média 16 semanas de tratamento de primeira linha, seguido por ressecção no mês 5. Os custos associados ao procedimento cirúrgico foi de R\$4.711,01. Além disso, o acompanhamento dos pacientes após cirurgia estimado em aproximadamente R\$100,00 por mês.

Após progressão ao tratamento de primeira linha considerou-se que os pacientes inicialmente tratados com cetuximabe + FOLFIRI ou FOLFIRI isolado receberiam tratamento em segunda linha com FOLFOX-6. Os pacientes inicialmente tratados com cetuximabe + FOLFOX ou FOLFOX isolado receberiam tratamento com FOLFIRI. Independentemente do esquema de



tratamento adotado, os custos de tratamento em segunda linha permanecem iguais aos da primeira linha R\$ 2.224,00).

Pacientes progredindo à segunda linha de tratamento passariam a receber o melhor cuidado de suporte. Este procedimento se justifica, pois não existem APAC para tratamento de terceira linha do câncer colorretal metastático atualmente disponível no SUS contemplando o uso de quimioterápicos, cabendo neste caso o melhor cuidado de suporte, sendo que o custo foi estimado em R\$853,93. No entanto, na prática, a 3ª linha de quimioterapia é registrada e ressarcida com o procedimento de 2ª linha e poderia receber quimioterapia caso fosse solicitado pelo médico como tratamento indicado).

Resultados

O resultado comparativo das estratégias de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). O modelo considerou desconto a valor presente de 5% ao ano, tanto para custos como para desfechos.

Os resultados médios de custo e sobrevida em 5 anos por paciente estão apresentados nas tabelas 4, 5 e 6.

TABELA 4. RESULTADOS DE CUSTO – CETUXIMABE + FOLFIRI VERSUS FOLFIRI

Custos	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Quimioterapia – 1ª linha	R\$ 89.893	R\$ 50.149	R\$ 39.744
Administração do tratamento	R\$ 50	R\$ 48	R\$ 1
Eventos adversos	R\$ 454	R\$ 365	R\$ 89
Ressecção cirúrgica	R\$ 388	R\$ 240	R\$ 148
Progressão pós ressecção	R\$ 794	R\$ 492	R\$ 302
Quimioterapia - 2ª linha	R\$ 12.964	R\$ 9.342	R\$ 3.622
Melhor cuidado de suporte	R\$ 7.735	R\$ 5.611	R\$ 2.124
Custo Total	R\$ 112.278	R\$ 66.247	R\$ 46.031

**TABELA 5. RESULTADOS DE EFETIVIDADE – CETUXIMABE + FOLFIRI VERSUS FOLFIRI**

Desfechos	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Sobrevida global (anos)	2,6885	2,0333	0,6552
<i>Primeira linha (livre de progressão)</i>	1,1911	0,9883	0,2028
<i>Pósressecção</i>	0,3878	0,2402	0,1476
<i>Segundalinha</i>	0,3547	0,2572	0,0975
<i>Melhorcuidado de suporte</i>	0,5483	0,3404	0,2079 (0,2073)

TABELA 6. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE – CETUXIMABE + FOLFIRI VERSUS FOLFIRI

Desfechos	Cetuximabe + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremental
Custo total	R\$ 112.278	R\$ 66.247	R\$ 46.031
Anos de vida (em meses)	32,26	24,4	7,86
RCEI (por ano de vida salvo)		R\$ 70.255,09	

A análise de custo-efetividade, comparando cetuximabe + FOLFIRI versus FOLFIRI isolado, resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 70,2 mil por ano de vida salvo. Considerando-se que os custos adicionais para ambos os desfechos calculados estão abaixo do limite de três vezes o PIB per capita no Brasil, igual a R\$ 72.195,00 em 2014¹, pode-se dizer que o tratamento com cetuximabe + FOLFIRI é custo-efetivo em comparação ao procedimento com FOLFIRI isolado em pacientes com tumores KRAS selvagem. No entanto, o limiar de 3 vezes o PIB per capita é um limiar que tem como unidade o DALY, e além disso no Brasil não há um limiar de custo-efetividade estabelecido para basear decisões de incorporação de tecnologias no SUS.

Os resultados do estudo econômico apresentados para o uso do cetuximabe associado ao protocolo FOLFOX, mostrou um razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$109.236,53. No entanto, este estudo fica comprometido pois as evidências ainda se mostram incertas quanto a sua eficácia na sobrevida global, mostrado nas evidências apresentadas neste relatório.



Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam a esta incerteza sobre os resultados.

Análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos pelo demandante foram variados a partir de uma amplitude ao redor do cenário base, no entanto, não foi apresentado todas as fontes dos dados utilizados na análise de sensibilidade.

Não foi observado a utilização dos dados de eficácia na análise de sensibilidade utilizando-se amplitudes encontradas na revisão de literatura deste relatório, que poderia impactar fortemente sobre os resultados da RCEI. Análise de sensibilidade univariada estão apresentadas na figura 2 e 3.

ICER LY: Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI

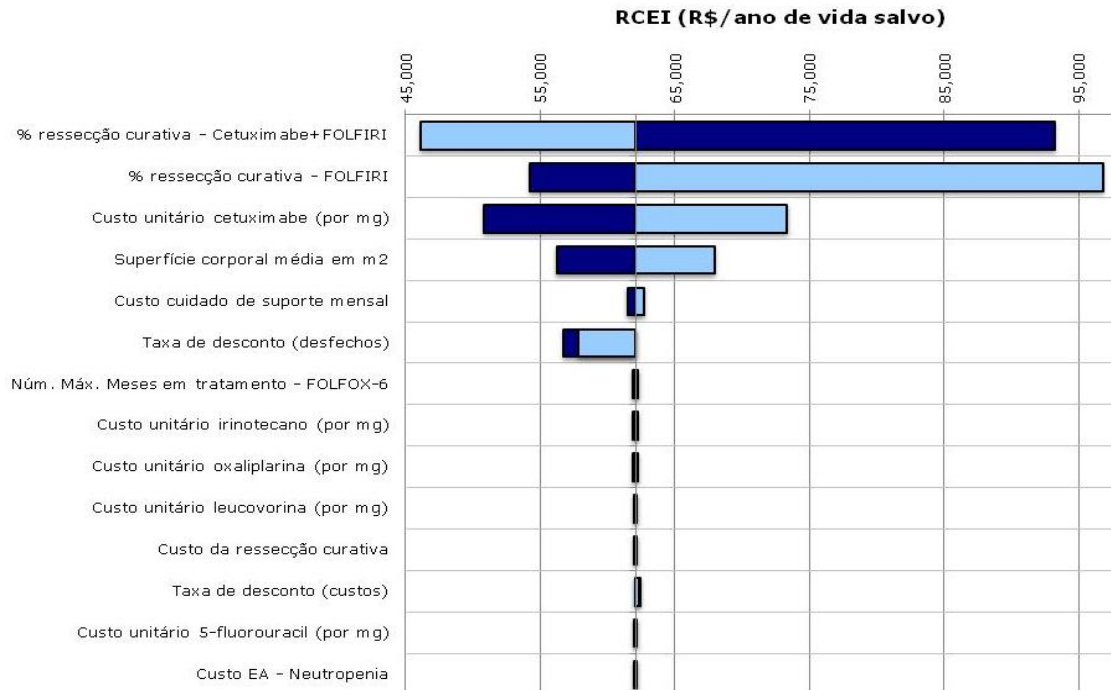


Figura 2. Diagrama de tornado – análise de sensibilidade univariada sobre o desfecho “custo por ano de vida salvo”, protocolo FOLFIRI.

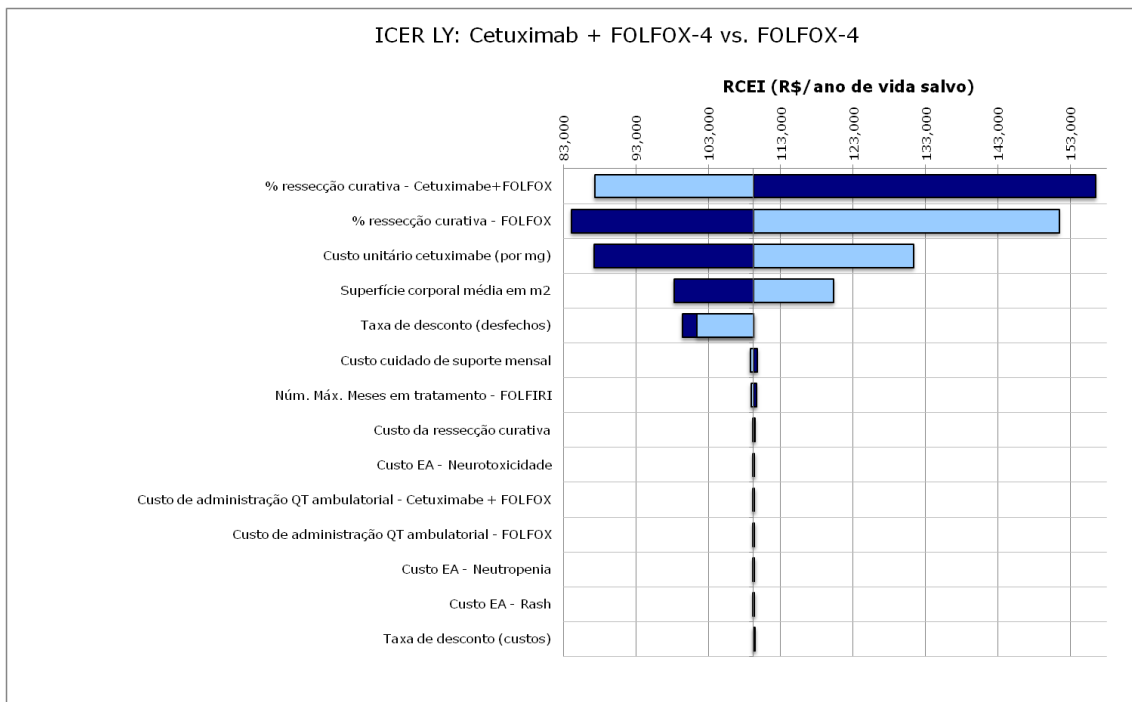


Figura 3. Diagrama de tornado – análise de sensibilidade univariada sobre o desfecho “custo por ano de vida salvo”, protocolo FOLFOX.

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada pela atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Figura 4 para o desfecho “Anos de vida salvos” para Cetuximabe+FOLFIRI vs. FOLFIRI e na Figura 5 para o desfecho “Anos de vida salvos” para Cetuximabe+FOLFOX vs. FOLFOX.

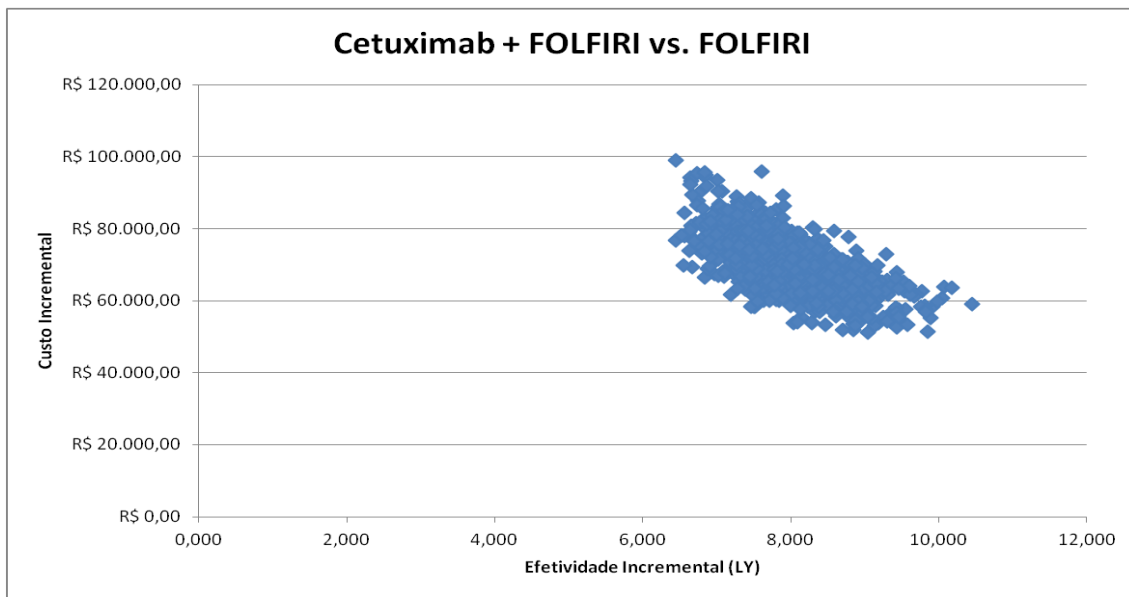


Figura 4. Resultado Da Análise De Sensibilidade Probabilística (FOLFIRI)

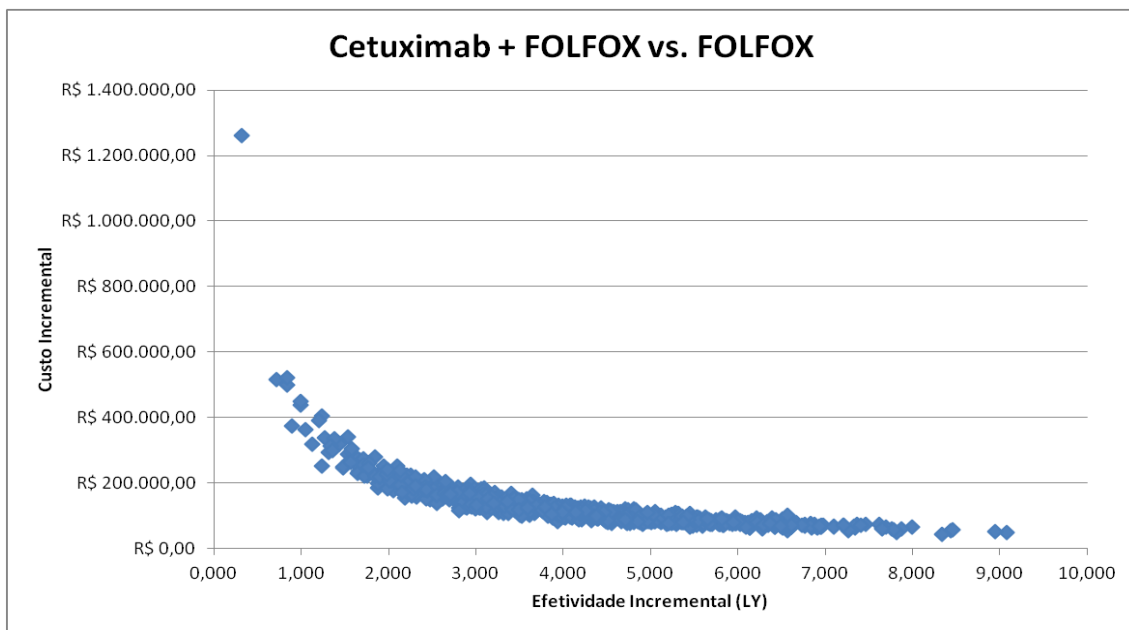


Figura 5. Resultado Da Análise De Sensibilidade Probabilística (FOLFOX)

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostraram que 100% dos resultados permaneceram no quadrante 1, representando resultados com uma efetividade incremental maior e um custo incremental maior. Para a comparação Cetuximabe+FOLFIRI vs. FOLFIRI, 89% das interações tiveram uma RCEI inferior a 3 vezes o PIB per capita nacional, equivalente a R\$ 72.195,00.

O demandante apresentou três cenários: no primeiro o modelo usa o cetuximabe associado ao esquema FOLFIRI, no segundo o modelo utiliza o cetuximabe associado ao



esquema FOLFOX. O terceiro cenário, que utilizou como alternativa do uso do bevacizumabe associado a quimioterapia como comparativo ao cetuximabe não foi analisado devido não estar de acordo com o objetivo deste documento enquanto análise do cetuximabe no cenário do SUS.

Apesar de o modelo, com seus estados de transição e o levantamento dos custos, estarem de acordo com as diretrizes, os dados da eficácia do cetuximabe ainda são um ponto sensível de discussão que coloca todo modelo em risco, pois as evidências não são suficientes para afirmar que a associação do cetuximabe no quimioterapia de primeira linha aumenta a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal metastático.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

As análises econômicas em saúde, como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros, sempre finitos. Porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, em que o financiador poderá estimar a partir do número de pacientes com câncer colorretal metastático elegíveis ao tratamento com cetuximabe em primeira linha, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com este medicamento.

Seguindo a recomendação da CONITEC, foi elaborada no cenário base uma análise de impacto orçamentário, considerando a abordagem de dados do mundo real (demanda já existente no SUS), na qual o número de pacientes elegíveis ao tratamento foi estimado com base no número de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde publicados pelo Datasus².

Com base nestes dados, o demandante analisou uma coorte retrospectiva de novos pacientes que realizaram os dois procedimentos indicados para o tratamento do câncer colorretal metastático junto ao SUS entre os anos de 2009 a 2012 (dados de anos já fechados), sendo eles:

- 03.04.02.001-0 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE COLON AVANÇADO -1ª LINHA



- 03.04.02.009-5 - QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE RETO AVANÇADO -1ª LINHA

O volume total de pacientes tratados com os procedimentos descritos acima para o período supracitado está apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Coorte retrospectiva de pacientes novos com câncer colorretal metastático nos anos de 2009 a 2013

Ano	2009	2010	2011	2012
Número de pacientes novos	9.532	10.910	14.035	16.175

A partir destes dados, o demandante realizou uma projeção através de uma tendência linear para se estimar o número de pacientes novos que iniciarão para os anos de 2015 até 2019. Para estes pacientes, buscou-se por determinar o percentual que seria testado em busca de identificar possível mutação nos genes da família RAS afim de definir a população a se beneficiar com o tratamento com cetuximabe no SUS. Estes percentuais foram obtidos através de dados do Programa RAS, e as projeções foram estimadas com base nos dados do GENteorienta. A fidedignidade do mesmo se dá pelo fato do fornecimento e cobertura do teste ser gratuito e universal (tanto para pacientes da perspectiva pública como da privada de saúde).

A partir do percentual de pacientes testados em busca de mutações, foram observados nos estudos retrospectivos CRYSTAL e FIRE-3, na população RAS que aproximadamente 50% destes pacientes são portadores do gene RAS selvagem (NRAS e KRAS), sendo portanto elegíveis ao tratamento, conforme a tabela 7.

Além destes percentuais, aplicou-se o desconto de 25% na população projetada (75% representando a população efetivamente tratada pelo SUS), pois os dados retrospectivos provenientes do Datasus utilizados na projeção correspondem a um período onde o cetuximabe não estava disponível na perspectiva privada de saúde. Atualmente, cetuximabe está incluindo no rol de tratamento de cobertura obrigatória da ANS. Esta premissa considera que a partir da incorporação do tratamento pelas operadoras de saúde, parte destes pacientes se manteria no sistema de saúde suplementar.



Na Tabela 8, podem ser observadas as estimativas realizadas de potenciais pacientes para o uso do cetuximabe.

TABELA 8. PROJEÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
Pacientes com CRCm atendidos no SUS	7.330	7.813	8.296	8.779	9.262
Pacientes Tratados pelo SUS	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%
Pacientes novos a serem testados	60%	65%	75%	75%	80%
% de pacientes RAS selvagem	50%	50%	50%	50%	50%
Pacientes elegíveis a cetuximabe	1.649	1.904	2.333	2.469	2.779

No cenário projetado após a incorporação do cetuximabe considera-se que, a partir do ano de 2013, o cetuximabe começaria a aumentar sua participação de mercado após a incorporação, atingindo 75% do mercado alvo em 2019 (Tabela 9). Estes percentuais se justificariam por conta especialmente, da condição clínica destes pacientes.

TABELA 9. MARKET-SHARE ESTIMADO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE

Market-share	2015	2016	2017	2018	2019
Tratamento convencional	52,00%	40,00%	30,00%	25,00%	25,00%
Cetuximabe + tratamento convencional	48,00%	60,00%	70,00%	75,00%	75,00%

Neste cenário após a incorporação de cetuximabe foi projetado o número de pacientes em acompanhamento tratados com cetuximabe associado à terapia convencional ou terapia convencional isolada de acordo com o market-share apresentado.

A Tabela 10 apresenta o custo total estimado no cenário atual, em que 100% dos pacientes são tratados com FOLFIRI isolado. Na Tabela 11 são calculados os custos totais esperados para o cenário projetado após a incorporação de cetuximabe associado ao FOLFIRI,



em que parte dos pacientes seriam tratados com cetuximabe associado e os demais com terapia convencional isolada.

TABELA 10. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE(CENÁRIO BASE). PROTOCOLO FOLFIRI

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
2015	R\$215.625.728	R\$27.374.925	R\$10.924.381	R\$2.511.069	R\$481.370
2016	-----	R\$238.988.414	R\$30.340.952	R\$12.108.019	R\$2.783.139
2017	-----	-----	R\$281.979.564	R\$35.798.926	R\$14.286.107
2018	-----	-----	-----	R\$288.203.266	R\$36.589.061
2019	-----	-----	-----	-----	R\$314.055.432
Total	R\$215.625.728	R\$266.363.339	R\$323.244.897	R\$338.621.280	R\$368.195.108

TABELA 11. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE(CENÁRIO BASE) . PROTOCOLO FOLFIRI

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
2015	R\$291.215.544	R\$34.552.458	R\$15.782.889	R\$3.847.259	R\$745.656
2016	-----	R\$343.713.221	R\$39.622.027	R\$17.877.575	R\$4.264.103
2017	-----	-----	R\$426.137.032	R\$47.531.742	R\$21.093.537
2018	-----	-----	-----	R\$446.066.731	R\$48.580.837
2019	-----	-----	-----	-----	R\$486.079.433
Total	R\$291.215.544	R\$378.265.678	R\$481.541.947	R\$515.323.307	R\$560.763.565

De acordo com a progressão esperada do *market-share*, a diferença entre os dois cenários calculados representa o impacto orçamentário estimado com a incorporação do cetuximabe associado a FOLFIRI ao Sistema Único de Saúde, como detalhado na Tabela 12.



**TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS (CENÁRIO BASE) .
PROTOCOLO FOLFIRI**

Impacto orçamentário	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário atual	R\$215.625.728	R\$266.363.339	R\$323.244.897	R\$338.621.280	R\$368.195.108
Cenário projetado	R\$291.215.544	R\$378.265.678	R\$481.541.947	R\$515.323.307	R\$560.763.565
Incremental	R\$75.589.816	R\$111.902.339	R\$158.297.050	R\$176.702.027	R\$192.568.457

As tabelas 13, 14 e 15 mostram a análise do protocolo FOLFOX.

**TABELA 13. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DE
CETUXIMABE(CENÁRIO BASE). PROTOCOLO FOLFOX**

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
2015	R\$76.922.925	R\$20.494.084	R\$5.736.582	R\$1.263.796	R\$299.853
2016	-----	R\$85.257.395	R\$22.714.583	R\$6.358.131	R\$1.400.726
2017	-----	-----	R\$100.594.178	R\$26.800.665	R\$7.501.883
2018	-----	-----	-----	R\$102.814.439	R\$27.392.195
2019	-----	-----	-----	-----	R\$112.037.013
Total	R\$76.922.925	R\$105.751.479	R\$129.045.344	R\$137.237.031	R\$148.631.670

**TABELA 14. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DE
CETUXIMABE(CENÁRIO BASE). PROTOCOLO FOLFOX.**

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
2015	R\$144.319.103	R\$13.403.489	R\$6.019.844	R\$2.027.130	R\$872.539
2016	-----	R\$144.527.488	R\$17.331.690	R\$7.148.661	R\$2.995.688
2017	-----	-----	R\$198.947.292	R\$21.910.129	R\$11.246.159
2018	-----	-----	-----	R\$217.862.518	R\$29.858.290
2019	-----	-----	-----	-----	R\$316.540.050
Total	R\$144.319.103	R\$157.930.977	R\$222.298.826	R\$248.948.437	R\$361.512.726



TABELA 15. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS (CETUXIMABE + FOLFOX VS FOLFOX)

Impacto orçamentário	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário atual	R\$76.922.925	R\$105.751.479	R\$129.045.344	R\$137.237.031	R\$148.631.670
Cenário projetado	R\$144.319.103	R\$157.930.977	R\$222.298.826	R\$248.948.437	R\$361.512.726
Incremental	R\$67.396.178	R\$52.179.498	R\$93.253.482	R\$111.711.406	R\$212.881.056

Em decorrência da disponibilidade de tratamento quimioterápico em primeira linha do câncer colorretal metastático no SUS tanto com FOLFOX como com FOLFIRI, levantou-se o percentual de pacientes tratados com cada uma dessas duas terapias no ano de 2013, com base nos dados do DATASUS. Obteve-se como resultado 37,83% dos pacientes tratados com FOLFIRI e 62,17% dos pacientes tratados com FOLFOX.

Diante destas taxas, foi determinado o impacto orçamentário ponderado a estas probabilidades como forma de refletir a prática no SUS, mostrado na tabela 16.

TABELA 16. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PONDERADO EM 5 ANOS

Impacto orçamentário	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário atual	R\$ 70.495.768	R\$ 74.772.190	R\$ 117.858.964	R\$ 136.296.859	R\$ 205.196.956

O resultado da análise de impacto ponderando as terapias combinadas com FOLFIRI e FOLFOX projeta um gasto adicional de aproximadamente R\$ 600 milhões em cinco anos após a incorporação.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do cetuximabe para o tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático é baseada em ensaios clínicos randomizados (ECR). Os resultados de eficácia apresentados pelos estudos mostram que o cetuximabe diminuiu a probabilidade da progressão da doença, no entanto o efeito é de pequena magnitude. Pois, no desfecho sobrevida global, não houve aumento de forma estatisticamente significativa. A avaliação econômica apresentou a razão de custo-efetividade de um modelo que utilizou como fonte de dados de eficácia a análise de subgrupo realizado após a conclusão do estudo (análise post hoc), sem poder estatístico, portanto para embasar a assertiva de superioridade. Assim, sem a comprovação de ganhos em sobrevida, o estudo de custo-efetividade ficou prejudicado. O impacto orçamentário seguiu as diretrizes.

O estudo FIRE-3, estudo de 2014 que comparou a eficácia e segurança de se adicionar cetuximabe ou bevacizumabe ao esquema de quimioterapia habitual foi o fato novo que motivou a empresa demandante a realizar nova proposta de análise na CONITEC. Por esse motivo o estudo foi considerado, quando o padrão seria excluí-lo da análise das evidências visto que o comparador não é o tratamento usual no SUS.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, após a apreciação do tema considerando a atualização das evidências científicas, em sua 37ª reunião ordinária, ratificou a recomendação da não incorporação no SUS do cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 16/07/2015 ao dia 04/08/2015. Foram recebidas 16 contribuições de pacientes, sendo que 9 eram contribuições de outra tecnologia, resultando em 7 contribuições de pacientes. Além disso, mais 29 contribuições ocorreram via formulário técnico, sendo 6 contribuições de outra tecnologia, resultando em 23 contribuições via formulário técnico. Assim, foram analisadas 30 contribuições.

Dentre as 7 contribuições enviadas pelos pacientes (Gráfico 1), 43% (n= 3) se referiram



a contribuições de familiar, amigo, ou cuidador de paciente com a doença em pauta associações de pacientes e 57% (n= 4) de profissionais de saúde (responsável pelo paciente coma doença em pauta).

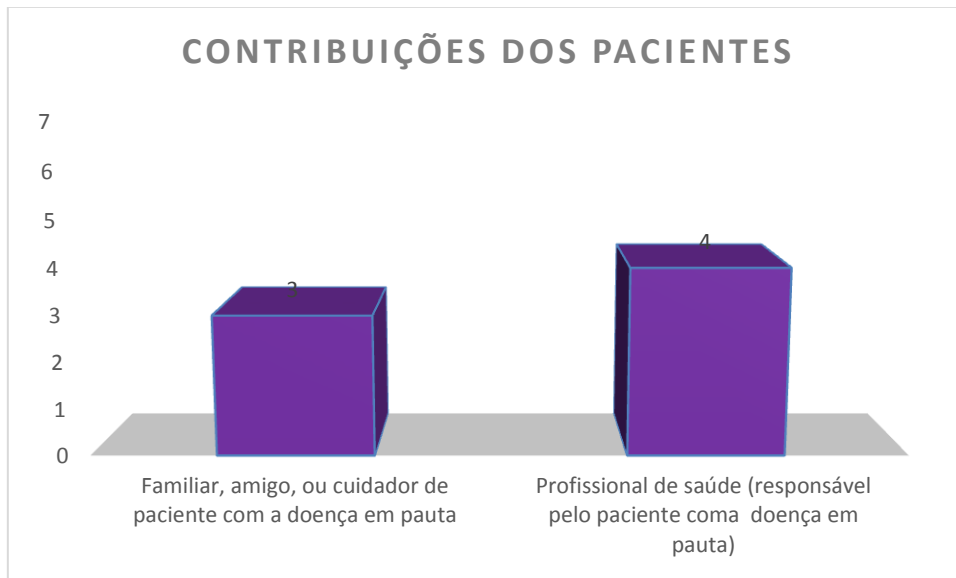


GRÁFICO 1. GRÁFICO MOSTRA A DISTRIBUIÇÃO DAS 7 CONSTRIBUIÇÕES DOS PACIENTES

Dentre as 23 contribuições públicas enviadas via formulário técnico (Gráfico 2), 48% (n= 11) se referiram a contribuições de sociedades médicas, 13% (n=3) de instituições de saúde/hospitais, 4% (n=1) de instituições de ensino, 4% (n= 1) de empresas farmacêuticas e as demais de outras diversas fontes como médicos, ONG e cidadão usuário.

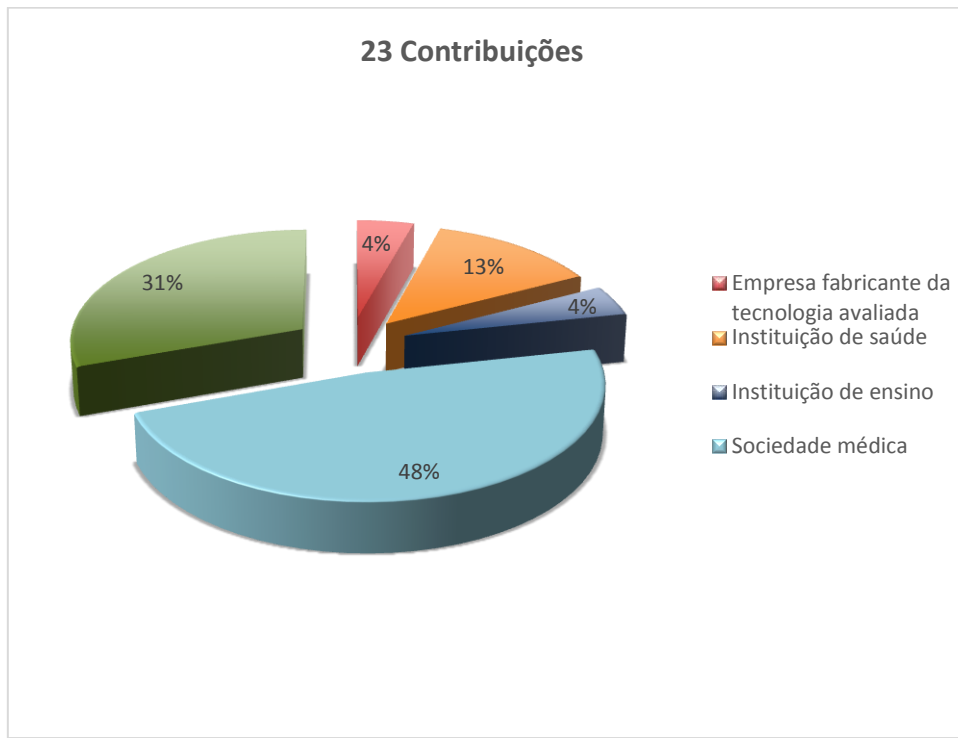


GRÁFICO 2. GRÁFICO MOSTRA A DISTRIBUIÇÃO DAS 23 CONTRIBUIÇÕES PÚBLICAS

As 30 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pela Plenária 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 quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Benefício e acesso a novos tratamentos	Pacientes ou quem cuida do pacientes (médicos, familiar, amigo ou cuidador): esperam melhora na sobrevivência e na qualidade de vida, além de acesso a novas tecnologias	Os benefícios do cetuximabe foi avaliado de forma rigorosa pela CONITEC, mostrando que os benefícios desta nova tecnologia não justificam a incorporação em nível federal, de forma isolada. Assim, se o serviço local (equipe médica) julgar prudente o uso de qualquer tecnologia, o serviço pode e deve



		fazer uso. Pois o SUS já faz reembolso para o tratamento do câncer colorretal que não é restrito a nenhuma tecnologia específica.
Eficácia da tecnologia	Cetuximabe é eficaz para o tratamento do câncer colorretal metastático e apoiam que a tecnologia deve ser incorporada. A contribuição teve diversos anexos com referências de artigos científicos.	Todos as referências de artigos científicos anexados foram discutidos ao longo deste relatório e não há dúvida quanto a eficácia de alguns desfechos intermediários que os estudos utilizaram para relator a eficácia da tecnologia. No entanto, desfechos como sobrevida livre de progressão, taxa de resposta devem refletir em melhora da qualidade de vida e na sobrevida global, que não são mostrados com as atuais evidências científicas. Os estudos mostraram ser inconsistentes no aumento da sobrevida global e mostraram aumentar os efeitos adversos com o uso do cetuximabe. A CONITEC entende que alguns pacientes poderiam se beneficiar do cetuximabe em casos bem específico, e mais uma vez, nestas casos específicos que o equipe local julgue relevante o uso de qualquer tecnologia, o SUS já faz reembolso para o tratamento do câncer colorretal que não é restrito a nenhuma tecnologia específica.
Evidência para pacientes com câncer	Aumento da sobrevida global, da sobrevida livre de progressão	Os novos resultados apresentados pelo demandante da tecnologia na



<p>colorretal com gene KRAS (código 12/13) do tipo selvagem (não mutante) avaliado com estado RAS do tipo selvagem (não mutante)</p>	<p>e da taxa de resposta foi observado em pacientes com câncer colorretal metastático portadores do gene <i>KRAS</i> selvagem (código 12/13, éxon 2). Os tumores do tipo <i>KRAS</i> selvagem foram retrospectivamente analisados para 26 mutações (novo <i>RAS</i>) em 4 códons adicionais do gene <i>KRAS</i> (éxons 3 e 4) e 6 códons do gene <i>NRAS</i> (éxons 2, 3 e 4). (27)</p>	<p>consulta pública, foram publicados em um estudo retrospectivo que realizou novas análises de subgrupos de pacientes identificados por características genéticas. A CONITEC realizou análise crítica desta nova evidência e constatou que além de ser um estudo exploratório, a curva de sobrevida apresentada pelo estudo contém dados censurados, aparentemente grande, que não foram controlados ou citados no estudo, gerando grau de incerteza e viés nos resultados apresentados.</p>
<p>Estudo econômico: População alvo</p>	<p>A população alvo do estudo econômico estão apoiados na indicação da bula e no novo estudo (Van Cutsem et al, 2015(27))</p>	<p>A incorporação do cetuximabe teve sua primeira indicação, no contexto da incorporação ao SUS, como tratamento do câncer colorretal metastático. Que os estudos clínicos mostraram não haver benefício significativo. Posteriormente os estudos começaram a se desdobrar em análise retrospectiva de subgrupos de pacientes identificados por características genéticas. Primeiramente o <i>KRAS</i> tipo selvagem e posteriormente um novo subgrupos advindo do grupo <i>KRAS</i> tipo selvagem, identificado como <i>RAS</i> tipo selvagem. Está claro para a CONITEC a inconsistência dos benefícios advindos destes estudos exploratórios de subgrupos de</p>



		<p>pacientes. E a CONITEC entende que as evidências utilizadas para o modelo econômico é fraca, pois pressupõem eficácia na sobrevida baseada em um estudo retrospectivo de análise post hoc de subpopulações de pacientes.</p>
Estudo econômico: Modelo	<p>O uso de ciclos mais longos poderia impactar em custos, porém esta mudança impactaria de forma proporcional a nova intervenção e o grupo comparador.</p> <p>Horizonte temporal de 5 anos foi modificado para toda vida (time life).</p>	<p>Todos os pontos que geram incertza em um modelo e poderiam impactar de alguma forma deveriam ser utilizados na análise de sensibilidade, o que não foi feito pelo demandante inicialmente.</p> <p>O horinte temporal sempre deve refletir o curso da doença na vida real. Este tipo de incerteza pode ser verificada em modelos comparativos de caso base vs outro cenário.</p>
Estudo econômico: Análise de sensibilidade	<p>A análise de sensibilidade univariada foi atualizada para incluir os parâmetros de eficácia nas variações (ver análise abaixo).</p>	<p>Apesar do demandante ter realizado a análise de sensibilidade utilizando as variáveis de desfecho, e já ter aumentado de forma significativa a amplitude dos resultados do RCEI (<i>Cetuximabe + FOLFIRI: RCEI= R\$111.781,00 por ano de vida ganho e Cetuximabe + FOLFOX-4: RCEI= R\$156.511,00 por ano de vida ganho</i>), algumas medidas de amplitude utilizada na análise de sensibilidade não tem fonte podendo ser utilizado parâmatros de forma conveniente, a apresentar menor impacto na RCEI.</p>



Abaixo, são apresentados os parâmetros utilizados na nova análise de sensibilidade apresentada pelo demandante e os gráficos de tornado.

Parâmetros avaliados	Cenário base	Mínimo	Máximo
Superfície corporal média em m2	1,70	1,53	1,87
Custo de administração QT ambulatorial - Cetuximabe + FOLFOX	10,07	8,06	12,08
Custo de administração QT ambulatorial - FOLFOX	10,07	8,06	12,08
Custo de administração QT ambulatorial - Cetuximabe + FOLFIRI	10,07	8,06	12,08
Custo de administração QT ambulatorial - FOLFIRI	10,07	8,06	12,08
Custo da ressecção curativa	4711,01	3768,81	5653,21
Custo cuidado de suporte mensal	853,93	683,14	1024,71
Custo EA – Neutropenia	871,00	696,80	1045,20
Custo EA – Leucopenia	871,00	696,80	1045,20
Custo EA – Diarreia	127,99	102,39	153,58
Custo EA – Náusea	72,28	57,83	86,74
Custo EA – Rash	169,73	135,78	203,68
Custo EA – Mucosite	357,36	285,89	428,83
Custo EA – Neurotoxicidade	1929,00	1543,20	2314,80
Custo EA – Hipocalemia	177,89	142,31	213,47
Custo EA - Evento tromboembólico	508,97	407,18	610,76
Valor de Reembolso – APAC 1ª e 2ª linha	2.224,00	1.779,20	2.668,80
Custo unitário cetuximabe (por mg)	4,33	3,46	5,19
Núm. Máx. Meses em tratamento - Cetuximabe+FOLFIRI	5,54	4,71	6,37
Núm. Máx. Meses em tratamento - Cetuximabe+FOLFOX	5,54	4,71	6,37
Núm. Máx. Meses em tratamento - FOLFOX-4	5,54	4,71	6,37
Núm. Máx. Meses em tratamento - FOLFOX-6	5,54	4,71	6,37
Núm. Máx. Meses em tratamento – FOLFIRI	5,54	4,71	6,37
% ressecção curativa - Cetuximabe+FOLFOX	0,07	0,04	0,10
% ressecção curativa – FOLFOX	0,03	0,00	0,06



% ressecção curativa - Cetuximabe+FOLFIRI	0,05	0	0,10
% ressecção curativa – FOLFIRI	0,02	0	0,07
Taxa de desconto (custos)	0,05	0	0,01
Taxa de desconto (desfechos)	0,05	0	0,01
HR - 1a linha (FOLFOX) vs (Cetuximabe + FOLFOX)	1,76	1,32	2,44
HR - 1a linha (FOLFIRI) vs (Cetuximabe + FOLFIRI)	1,79	1,32	2,44
LogLogistic, Constant, OS	5,09	4,59	0,00
LogLogistic, Gamma, OS	0,57	0,52	0,63
LogLogistic, Constant, PFS	4,24	3,82	4,67
LogLogistic, Gamma, PFS	0,98	0,88	1,08
Constant – Mortalidade pós ressecção curativa	1,09	0,98	1,20
Gamma – Mortalidade pós ressecção curativa	0,37	0,34	0,41
Lambda – função de mortalidade	0,05	0,04	0,05
Gamma – função de mortalidade	1,34	1,20	1,47

ICER LY: Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI

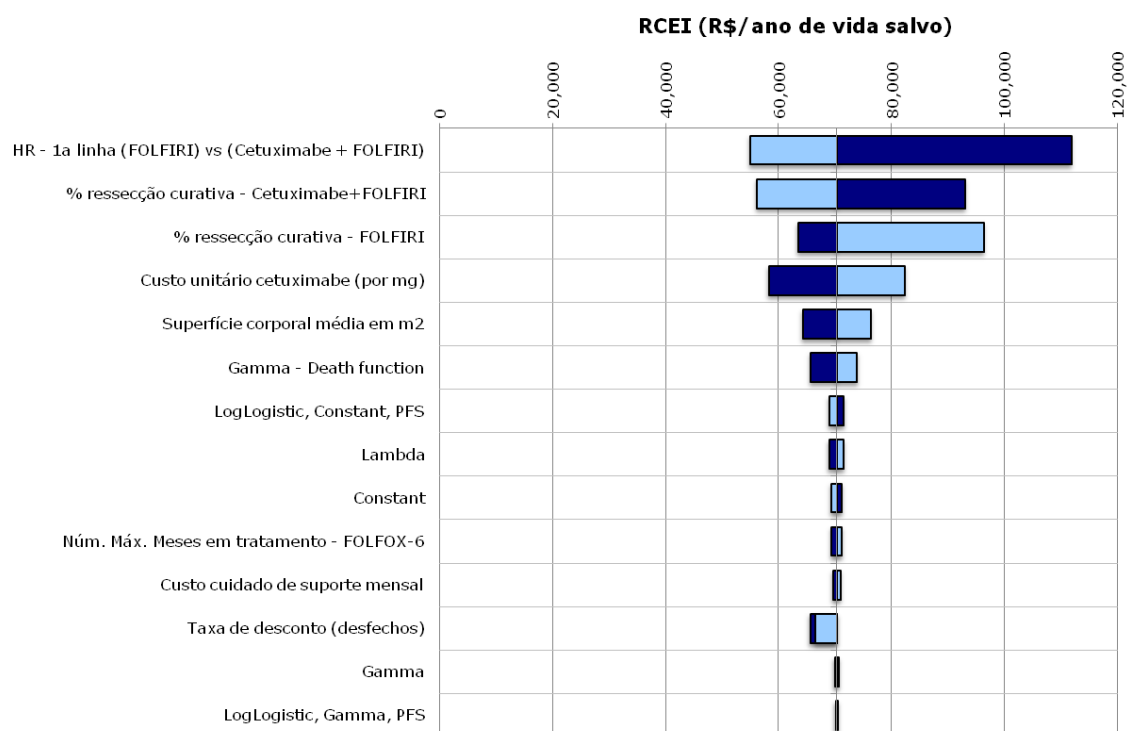


GRÁFICO 3. DIAGRAMA DE TORNADO – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA SOBRE O DESFECHO “CUSTO POR ANO DE VIDA SALVO” PARA PROTOCOLO FOLFIRI.



ICER LY: Cetuximab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4

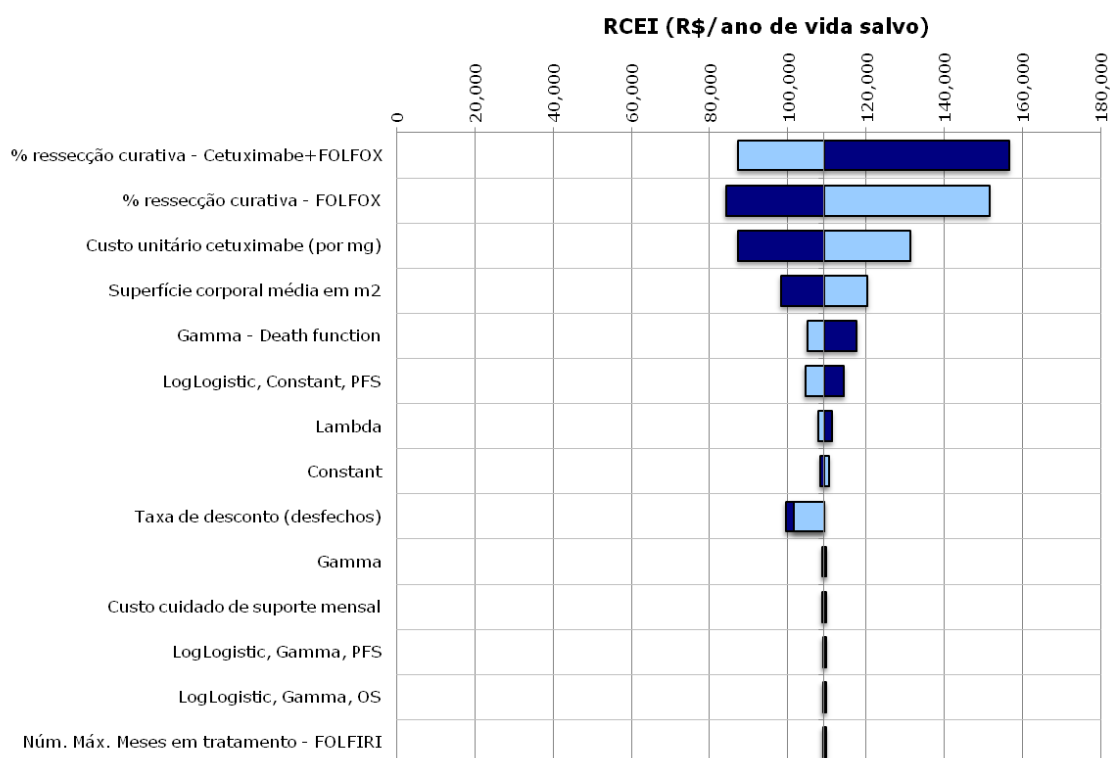


GRÁFICO 4. DIAGRAMA DE TORNADO – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA SOBRE O DESFECHO “CUSTO POR ANO DE VIDA SALVO” PARA PROTOCOLO FOLFOX.

A apreciação do cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS (tipo selvagem); por demanda da Merck Serono AS foi avaliada por técnicos do DGITS. Dado as limitações e incertezas que foram encontradas, tais como: resposta ao tratamento em um subgrupo do gene RAS diferente da proposta inicial (que foi KRAS), metodologia viesada, poucos dados de sobrevida global (amostra reduzida) e ocorrência de efeitos adversos adicionais, aliados ao altíssimo custo de tratamento, tais fatores culminaram na recomendação de não incorporação ao SUS.

A consulta pública trouxe 30 contribuições e a maior parte delas apresentou opiniões favoráveis à tecnologia, mas nada que possibilitasse reverter a recomendação inicial. Na Consulta Pública, foi apresentado um novo estudo retrospectivo, exploratório de uma subpopulação de pacientes identificados por marcador genético que não tem força suficiente para recomendação de incorporação para abertura de novo procedimento.

Por fim, esclareceu-se que, de acordo com o modelo de assistência oncológica atual no SUS, a recomendação de não incorporação não necessariamente inviabiliza o uso do



medicamento por pacientes no âmbito do SUS, somente implicará na não criação de procedimento específico para essa tecnologia. Ou seja, é possível a sua utilização dentro da gama de procedimentos já disponíveis no SIGTAP.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/09/2015 deliberaram, por unanimidade recomendar a não incorporação do cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 143/2015.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 64, DE 28 DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS no âmbito do 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 para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS no âmbito do 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://conitec.gov.br/>.

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.

ADRIANO MASSUDA

Publicada no DOU nº 207, pág. 42, de 29 de outubro de 2015.



10. REFERÊNCIAS

1. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Cancer colorretal. Recuperado de: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>
2. National Cancer Institute. General Information About Colon Cancer.
3. World Gastroenterology Organization; International Digestive Cancer. Alliance Practice Guidelines: Triagem do câncer colorretal.
4. Bin FC. Rastreamento para câncer colorretal. Rev Assoc Med Bras. 2002;48(4):286.
5. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Recuperado de: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>
6. BMJ Best practice. Câncer colorretal.
7. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 2012;307(13):1383–93. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202>
8. Cordeiro F, Yamagushi NH, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan RJ, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal.
9. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol [Internet]. junho de 2012 [citado 9 de abril de 2015];13(6):616–21. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591948>
10. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. Surgery [Internet]. janeiro de 2007 [citado 22 de abril de 2015];141(1):9–18. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188163>
11. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. Colorectal Dis [Internet]. setembro de 2011 [citado 22 de abril de 2015];13(9):e252–65. Recuperado de:



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689362>

12. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* [Internet]. agosto de 2012 [citado 27 de março de 2015];14(8):920–30. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>
13. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* [Internet]. abril de 2010 [citado 22 de abril de 2015];34(4):797–807. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054541>
14. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de março de 2011 [citado 22 de abril de 2015];29(8):1083–90. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3068054&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. *Int J Clin Oncol* [Internet]. outubro de 2011 [citado 22 de abril de 2015];16(5):452–63. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786210>
16. NCCN guideline updates: colon and rectal cancers, version 1.2004. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. julho de 2004 [citado 14 de agosto de 2014];2(4):284–5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795595>
17. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* [Internet]. maio de 2010 [citado 23 de abril de 2015];21 Suppl 5:v93–7. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555112>
18. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 27 de setembro de 2013 [citado 4 de abril de 2015];24(suppl 6):vi81–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078665>
19. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. julho de 2011 [citado 15 de julho de 2014];26(7):823–33. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286919>
20. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. agosto de 2011 [citado 31 de julho de 2014];26(8):1025–33.



- Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523374>
21. Zhou S, Huang Y, Wei Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang Q, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. janeiro de 2012 [citado 31 de julho de 2014];7(11):e50925. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3511401&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 22. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J cancer (Oxford, Engl 1990)* [Internet]. 2012;48(10):1466–75. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>
 23. Scales CD, Canfield SE. Advanced topics in evidence-based urological oncology: Using results of a subgroup analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. julho de 2011 [citado 6 de julho de 2015];29(4):462–6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726797>
 24. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* [Internet]. 2004;240(4):644–58. Recuperado de: files/3151/Adam_2004.pdf
 25. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(2):229–37. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>
 26. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de dezembro de 2007 [citado 31 de julho de 2014];357(20):2040–8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>
 27. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de março de 2015 [citado 24 de setembro de 2015];33(7):692–700. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605843>