

Cetuximabe para o tratamento do
câncer colorretal metastático *RAS*
selvagem com doença limitada ao fígado
em primeira linha

Setembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	8
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	12
4.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	12
4.2.	AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	14
4.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	14
4.4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	20
4.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	32
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	42
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	43
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	46
9.	REFERÊNCIAS.....	47
10.	ANEXOS.....	50
10.1.	ANEXO 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE DA SOLICITAÇÃO.....	50
10.2.	ANEXO 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA, DO DEMANDANTE DA SOLICITAÇÃO.	52



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: cetuximabe (Erbix[®])

Indicação: Tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.

Demandante: Merck S.A.

Introdução: O câncer colorretal (CCR) acomete o intestino grosso, o cólon e o reto, sendo mais frequente aos 60 anos de idade. No Brasil, para 2016, foram estimados 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres. O fígado é considerado o local mais comum de metástases com estimativa de afetar aproximadamente metade dos pacientes com CCR em todo mundo a cada ano. As mutações no gene RAS, presentes em 44% destes pacientes, foram associadas a diminuição nas taxas de resposta ao tratamento com anticorpos anti-EGFR, como o cetuximabe. Dessa forma sua atividade é restrita aos tumores RAS selvagem. Os tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para os pacientes com CCRm com metástases hepáticas irresssecáveis são o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano - FOLFIRI) para a redução tumoral.

Pergunta: O uso de cetuximabe em associação com a quimioterapia citotóxica é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com CCR metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado na primeira linha de tratamento quando comparado ao uso da quimioterapia citotóxica isolada?

Evidências científicas: A evidência é proveniente de um ensaio clínico randomizado de baixa qualidade metodológica que demonstrou que o tratamento com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico FOLFIRI ou FOLFOX proporcionou que um número maior de pacientes fossem submetidos à ressecção com intenção curativa, e aumento na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, quando avaliada a população por intenção de tratar. No entanto quando considerados apenas os pacientes submetidos à cirurgia, que alcançaram a ressecção R0, não houve significância estatística entre os grupos.

Avaliação econômica: A avaliação de custo-efetividade da adição de cetuximabe à quimioterapia em pacientes com CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado, em primeira linha de tratamento apresentou RCEI de R\$ 56.750 por ano de vida ganho quando comparado à quimioterapia isolada.



Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário estimou um valor acumulado superior à R\$ 326 milhões em cinco anos, após a incorporação de cetuximabe. A análise de sensibilidade demonstrou que esse valor pode variar de R\$ 153 milhões a R\$ 491 milhões em cinco anos.

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: existe um grande número de tecnologias sendo estudadas para o tratamento do CCR, com diferentes mecanismos de ação e diferentes vias de administração, inclusive oral.

Recomendação preliminar da CONITEC: o procedimento APAC de tratamento do câncer de cólon e reto não inviabiliza o uso do medicamento cetuximabe no âmbito do SUS, que deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, cujo reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis. A matéria será disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar de não incorporação do cetuximabe para pacientes com CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha de tratamento.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer colorretal (CCR) refere-se ao câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto) (1). O termo câncer colorretal também é utilizado como câncer 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 (1).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde (Portaria SAS/MS nº 958, 26 de setembro de 2014), a maioria dos tumores colorretais origina-se de pólipos adenomatosos, que são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo (2). O adenocarcinoma é o tipo histopatológico mais comum de CCR. Os outros tipos são considerados raros, representando apenas 2-5% dos tumores colorretais (3).

É mais frequente após a sexta década de vida, sendo que até 90% de todos os casos ocorrem em pacientes com idade superior a 50 anos (4, 5). A influência da idade no prognóstico é controversa na literatura, podendo sofrer influências do estado de saúde do paciente, sendo que muitos estudos relatam maior sobrevida em indivíduos com menos de 40 anos (6,7).

O CCR é uma patologia com bom prognóstico nos estágios iniciais, quando não há comprometimento de outros órgãos. De acordo com o *National Cancer Institute*, a sobrevida em cinco anos é de 65,1%. Para pacientes com CCR localizado, ou seja, confinado ao sítio primário (39% dos casos), a sobrevida relativa foi estimada em 91%, enquanto que para pacientes com doença com metástase (21% dos casos) foi de apenas 13,5% (2, 8).

Dados do GLOBOCAN de 2012 estimaram em todo mundo 1,4 milhões de casos de CCR e 693.900 óbitos. O CCR foi o terceiro tipo de câncer mais comumente diagnosticado em homens e o segundo em mulheres (764.300 e 614.300 novos casos, respectivamente). As maiores taxas de incidência foram observadas para Austrália/Nova Zelândia, Europa e América do Norte, enquanto as menores foram observadas na África (9).

Nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* estimou para 2016 a ocorrência de 134.490 novos casos de CCR, com uma mortalidade de 49.190 indivíduos (8).



De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, foram estimados 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres, no Brasil, sendo mais frequente na região sudeste e sul (3).

O fígado é considerado o local mais comum de metástases para sítios tumorais que drenam inicialmente através da circulação portal hepática (10). Estima-se que metástases hepáticas afetem quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR em todo mundo a cada ano, além de contabilizarem dois terços das mortes nesses pacientes (11, 12). Adicionalmente, entre 20-35% dos pacientes com CCRm apresentam o fígado como único local de metástase (13, 14).

Condições hereditárias frequentemente associadas ao CCR são polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose (também denominado síndrome de Lynch), síndrome do carcinoma colorretal hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers (15).

Além dos fatores genéticos e ambientais, acredita-se que processos inflamatórios também possam estar envolvidos na gênese do câncer. 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, 15).

São considerados indivíduos com risco mais elevado para o desenvolvimento de CCR: idade superior a 50 anos, história pessoal ou familiar de tumores benignos ou malignos de cólon, obesidade, sedentarismo e baixa ingestão de cálcio, bem como dieta com base em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, verduras e cereais, consumo excessivo de álcool e tabagismo (1, 16).

Gene *RAS*

O gene *RAS* possui função no crescimento e regulação celular e sua proteína afeta diversas funções celulares, incluindo proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. Existem três isoformas conhecidas: *NRAS*, *HRAS* e *KRAS*, sendo o último o principal proto-oncogene encontrado no CCR (17).

Aproximadamente 44% dos CCRm apresentam mutação no gene *RAS* (18). As mutações em *RAS* foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinadas estratégias de tratamento, sendo o *status* mutacional de *RAS* um fator crítico no uso de



terapias alvo. Dessa forma, a atividade de anticorpos anti-EGFR, como o panitumumabe e cetuximabe, é restrita aos tumores com *RAS* selvagem, não sendo recomendado seu uso em *RAS* mutante (19).

Diagnóstico

Até 85% dos tumores malignos do cólon ainda são diagnosticados tardiamente, em estágios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreio para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura (20, 21).

De acordo com as DDT do MS para o carcinoma colorretal (2), o diagnóstico do câncer de cólon é determinado por meio do exame histopatológico de espécime tumoral obtido por colonoscopia ou do exame da peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico. O exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deve ser reservado para casos em que não há acesso à colonoscopia ou existe contraindicação médica para o exame (2). Metástases intra-abdominais e pélvicas devem ser investigadas alternativamente por exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, e pulmonares por radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, a critério médico (2, 22).

Em casos de suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de exame proctológico. A retossigmoidoscopia é indicada na suspeita de câncer retal para a identificação do local da lesão e para obtenção de espécime para exame histopatológico. Para casos confirmados da doença, a ultrassonografia endorretal deve ser realizada, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto (2). A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase de CCR, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável (2).

A classificação TNM (tumor-nodo-metástase), 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 (tabelas 2 e 3) (23).



TABELA 1. SISTEMA DE ESTADIAMENTO TNM DE CCR.

Estágio TNM	Descrição*
T1N0M0	Infiltração menos profunda, que não atinge a camada submucosa
T2N0M0	Infiltração da camada muscular; não atravessa a parede colônica; sem envolvimento de linfonodo
T3-4N0M0	Estende-se atravessando a parede colônica; sem envolvimento de linfonodo
T2N1M0	Infiltração da camada muscular; não atravessa a parede colônica; há envolvimento de linfonodo
T3-4N1M0	Atravessa a parede colônica; há envolvimento de linfonodo
TXNXM1	Metástases distantes

* O tumor é classificado de acordo com a extensão da infiltração da parede intestinal e conforme a presença ou ausência de disseminação para os linfonodos ou órgãos distantes, como fígado e pulmões. Fonte: demandante.

TABELA 2. ESTADIAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

AJCC/UICC	TNM			Astler-Coller modificado	Dukes
Estágio I	T1	N0	M0	Estágio A	A
	T2	N0	M0	Estágio B1	A
Estágio IIA	T3	N0	M0	Estágio B2	B
Estágio IIB	T4	N0	M0	Estágio B3	B
Estágio IIIA	T1, T2	N1*	M0*	Estágio C1	C
Estágio IIIB	T3, T4	N1*	M0*	Estágio C2, C3	C
Estágio IIIC	Qualquer T	N2 [†]	M0 [†]	Estágio C1, C2, C3	C
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Estágio D	—

*N1 = envolvimento de 1 a 3 linfonodos. †N2 = envolvimento de 4 ou mais linfonodos. AJCC/UICC = *American Joint Committee on Cancer* e o *Union Internationale Contre le Cancer*; TNM = penetração tumoral, envolvimento de linfonodo, metástases distantes. (Tabela 1). Fonte: demandante

Os métodos de teste de mutação do gene *RAS* são atualmente baseados principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise da curva de desnaturação do DNA em alta resolução, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo dos fragmentos de restrição do DNA genômico (24).



A Merck S.A. possui um Programa Diagnóstico em Oncologia para CCRm, denominado DETECTA, de cobertura nacional, para a realização de exames moleculares de detecção da mutação dos genes *KRAS* e *NRAS*, nos éxons 2, 3 e 4 (códon 12, 13, 59, 61, 117 e 146). Esses exames são realizados para definição das características moleculares do tumor e disponibilizados por quaisquer Laboratórios de Biologia Molecular. Não são exclusivos. Pelo programa, os laboratórios contratados pela Merck S.A. devem liberar o resultado dos exames em até 12 dias úteis, a partir do recebimento da amostra biológica, que esteja em perfeitas condições para o processamento laboratorial. O mesmo possui um custo médio de realização de R\$ 780,00. A empresa ressalta que o programa não possui interferência na autonomia dos profissionais de saúde e não deve contemplar concessão de benefício ou vantagem por eventual indicação aos pacientes.

2.2. Tratamento recomendado

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário (2). Para a fase inicial é recomendada a cirurgia, com retirada da parte afetada do intestino e nódulos linfáticos próximos à região. Posteriormente, a radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral. Em caso de metástases, as chances de cura se tornam reduzidas (1).

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o tratamento quimioterápico baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano - FOLFIRI)

As opções terapêuticas recomendadas para câncer de cólon e de reto em estágio IV segundo a DDT do MS (2) encontram-se resumidas na Tabela tabela 3.

A DDT descreve a utilização da quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do câncer colorretal, a critério médico (25, 26), com a utilização dos esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (5-fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III)(27 – 29), e relata que não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon (2).



TABELA 3. OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA CÂNCER DE CÓLON OU RETO EM ESTÁGIO IV.

Câncer de cólon	Câncer de reto
<ul style="list-style-type: none">• Ressecção cirúrgica para 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 hemostática;• Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.	<ul style="list-style-type: none">• Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal;• Ressecção de metástase hepática ou pulmonar;• Quimiorradioterapia paliativa;• Quimioterapia paliativa;• Radioterapia paliativa.

Fonte: demandante

A quimioterapia pré-operatória está indicada para doentes com câncer de reto no estágio II ou III, associada à radioterapia. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina (30). Porém, não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia (2).

A utilização do cetuximabe, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT (2) para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica. O documento relata que *“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. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nestes doentes”* (31).

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: cetuximabe

Anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (*Epithelial Growth*



Factor Receptor - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular.

Nome comercial: Erbitux®

Fabricante: Merck KgaA – Darmstadt Alemanha

Detentor do Registro: Merck S/A

Data da solicitação: 27/04/2017

Indicação aprovada na Anvisa: é indicado 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.

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado.

Posologia e Forma de Administração: deve ser administrado uma vez por semana. A dose inicial é de 400 mg de cetuximabe por m² de superfície corporal. Todas as doses semanais subsequentes são de 250 mg por m² de superfície corporal. A dose inicial deve ser administrada lentamente e a velocidade de infusão não deve exceder 5 mg/min. O período de infusão recomendado é de 120 minutos. Para as administrações semanais subsequentes o período de infusão recomendado é de 60 minutos. A velocidade de infusão não deve exceder 10 mg/min.

Em pacientes com câncer colorretal metastático, cetuximabe é utilizado em combinação à quimioterapia ou como agente isolado. Para dosagem ou modificações de dosagem de agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente, utilize também como referência as informações específicas destes produtos. Eles não devem ser administrados até 1 hora após o término da infusão de cetuximabe.



Preço proposto para incorporação (Quadro 1):

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
5MG/ML Solução injetável CT FA INC X 20 ML	R\$ 513,00	R\$ 582,16

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED.

Contraindicações: 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 contraindicações do uso concomitante de agentes quimioterápicos ou radioterápicos. A combinação de Erbitux® com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRm) RAS mutado com base nos testes disponíveis ou cujo status RAS seja desconhecido.

Precauções: Podem ocorrer frequentemente reações graves relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas, em alguns casos com desfecho fatal. Algumas destas reações podem ser de natureza anafilática ou anafilactoide ou representarem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC). 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. 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.



Eventos adversos: Distúrbios do Sistema Nervoso; distúrbios oculares; distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino; distúrbios gastrintestinais; distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos; distúrbios do metabolismo e da nutrição; distúrbios vasculares; distúrbios gerais e condições do local de administração; distúrbios hepatobiliares. 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, hipertricose 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.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

4.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Merck sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do cetuximabe em associação com a quimioterapia citotóxica é eficaz e seguro em pacientes com CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado na primeira linha de tratamento, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na tabela 1.



TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com CCRm <i>RAS</i> selvagem com doença limitada ao fígado.
Intervenção (tecnologia)	Cetuximabe + FOLFOX ou FOLFIRI em primeira linha.
Comparação	Quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI) isolada
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas.

CCRm: câncer colorretal metastático; FOLFOX: 5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina; FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano.

Pergunta: O uso de cetuximabe em associação com a quimioterapia citotóxica é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com CCRm *RAS* selvagem com doença limitada ao fígado na primeira linha de tratamento quando comparado ao uso da quimioterapia citotóxica isolada?

O demandante realizou busca nas bases Registro Cochrane Central de Ensaios Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), até janeiro de 2017. Foram realizadas também buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

Foi construída, inicialmente, estratégia sem inserir os comparadores para que fosse mais sensível e menos específica e posteriormente realizaram a seleção dos estudos com os comparadores. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança, do demandante se encontra nos anexos 1 e 2. Os critérios de inclusão foram: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas; estudos pacientes com CCRm (*K*)*RAS* selvagem com doença limitada ao fígado na primeira linha de tratamento; comparações diretas e indiretas com a quimioterapia citotóxica (FOLFIRI ou FOLFOX).



Com base na pergunta PICO apresentada na tabela 1, o demandante selecionou três referências: Ye *et al.* 2013 (32), Ye *et al.* 2015 (33), Ji *et al.* 2013 (34).

4.2. Avaliação pela Secretaria-executiva da CONITEC

Os estudos selecionados pelo demandante e suas respectivas avaliações pela Secretaria-Executiva da CONITEC, quanto à inclusão ou não neste relatório, assim como os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no quadro 2.

QUADRO 2. ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE E AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Ye <i>et al.</i> 2013 (32)	X	
Ye <i>et al.</i> 2015 (33)	X	
Ji <i>et al.</i> 2013 (34)		Estudo de fase II, aberto, não randomizado

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou 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 na tabela 1. Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

4.3. Evidência Clínica

Ye *et al.* 2013 (32)

O estudo comparou a adição de cetuximabe ao tratamento quimioterápico, em primeira linha com o tratamento quimioterápico, apenas. O principal objetivo foi avaliar os efeitos do tratamento contendo cetuximabe para viabilizar a ressecção de metástases hepáticas, inicialmente irresssecáveis.



Os pacientes foram randomizados para o tratamento com quimioterapia mais cetuximabe (grupo A) ou para o grupo controle (grupo B) para o tratamento com a quimioterapia apenas. A escolha do regime quimioterápico (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina modificado [mFOLFOX6] ou fluorouracil, leucovorina e irinotecano [FOLFIRI]) foi selecionada antes da randomização. De 204 pacientes selecionados, 138 (população por intenção de tratar – ITT) foram randomizados para um dos grupos de tratamento (70 pacientes no grupo A e 68 pacientes no grupo B).

No grupo A, os pacientes receberam cetuximabe uma vez por semana (dose inicial de 400 mg/m² e após, 250 mg/m²) ou uma vez a cada 2 semanas (500 mg/m²), seguido de uma hora de mFOLFOX6 (dia 1: oxaliplatina 85 mg/m², ácido fólico 400 mg/m² e fluorouracil 400 mg/m² em *bolus* intravenoso, e então 2.400 mg/m² ao longo de 46 horas em infusão contínua) ou FOLFIRI (dia 1: irinotecano 180 mg/m², ácido fólico 400 mg/m² e fluorouracil 400 mg/m² em *bolus* intravenoso), em um ciclo de 14 dias. No grupo B, os pacientes receberam o mesmo regime de mFOLFOX6 ou FOLFIRI como tratamento único. O tratamento continuou até uma resposta tumoral adequada para a cirurgia das metástases hepáticas ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Vinte e dois pacientes da população ITT descontinuaram precocemente o tratamento do estudo até os primeiros quatro ciclos e foram observados a cada 2 a 3 meses no estudo. Portanto a população consistiu em 116 pacientes (59 no grupo A e 57 no grupo B). Não houve diferenças nas características do *baseline* entre os grupos.

Resultados

Vinte pacientes do grupo A e nove do grupo B foram determinados como elegíveis, por uma equipe multidisciplinar, para a cirurgia radical da metástase hepática. Entretanto, 3 pacientes (um no grupo A e dois no grupo B) se recusaram a realizar intervenção cirúrgica, e para outros três pacientes (um no grupo A e dois no grupo B) a ressecção R0 não pode ser obtida. No total, 18 pacientes do grupo A e cinco pacientes do grupo B alcançaram ressecção R0. Nenhum dos pacientes que descontinuaram precocemente foi submetido a ressecção hepática. A taxa de ressecção com intenção curativa foi maior no tratamento contendo cetuximabe que em regime apenas com quimioterapia (*odds ratio* (OR): 4,37; p<0,01).

Dos 18 pacientes do grupo A, submetidos a ressecção hepática R0, 66,7% (12 pacientes) apresentaram recidivas, sendo que 8 destes (66,7%) apresentaram recorrência primariamente relacionada a porção remanescente do fígado e 4 pacientes apresentaram



recorrência em outros sítios. Na data de corte, seis dos 18 pacientes haviam morrido e a mediana do tempo de sobrevida foi de 36,0 meses.

A sobrevida global na população ITT, foi maior em pacientes do grupo A quando comparados aos pacientes do grupo B. A sobrevida em 3 anos foi de 41% *versus* 18% e mediana 30,9 *versus* 21,0 meses respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 0,54; p=0,013). O mesmo ocorreu em relação à sobrevida livre de progressão. Os pacientes do grupo A apresentaram mediana de 10,2 meses em comparação à 5,8 meses do grupo B (HR: 0,60; p=0,004). No entanto entre os pacientes submetidos à cirurgia não houve significância estatística entre os grupos A (n=18) e B(n=5) para estes desfechos.

Os eventos adversos apresentados foram de grau 3 e 4 sem diferenças significativas entre os grupos. Não foi relatada morte atribuída ao cetuximabe.

Ye *et al.* 2015 (33)

O estudo Ye *et al.*, 2015 (33), é uma atualização do estudo de 2013 (32) com o objetivo de quantificar se a redução tumoral precoce está correlacionada com a sobrevida em pacientes com metástase hepática de CCR que receberam cetuximabe adicionado à quimioterapia.

Cento e trinta e dois pacientes foram considerados elegíveis para a análise. A sobrevida global (SG) foi conduzida por uma mediana de 43 meses de seguimento.

Os pacientes que apresentaram redução tumoral precoce apresentaram benefícios em termos de sobrevida, quando comparado aos pacientes sem redução tumoral precoce, conforme descrito abaixo.

Sobrevida Global (SG):

Pacientes com redução tumoral precoce - 32,6 meses (mediana) p<0,001

Pacientes sem redução tumoral precoce - 19,1 meses (mediana)

Sobrevida Livre de Progressão (SLP):

Pacientes com redução tumoral precoce - 10,9 meses (mediana) p<0,001

Pacientes sem redução tumoral precoce - 4,2 meses (mediana)



Observou-se um maior número de pacientes com redução tumoral precoce no braço A comparado ao braço B (45/68 *versus* 26/64; $p=0,003$).

Independente do braço de tratamento, todos os 23 pacientes que foram submetidos a ressecção radical das metástases hepáticas, alcançaram redução tumoral precoce. Ainda, para os pacientes que não foram submetidos à cirurgia, a redução tumoral precoce apresentou benefícios de sobrevida em relação aos pacientes que não apresentaram a redução precoce no braço A, tratado com o cetuximabe.

O estudo considerou a redução tumoral precoce um fator prognóstico independente para a SG(HR: 0,56 [IC 95%: 0,37-0,86]; $p=0,008$), e um preditor de desfechos de sobrevida em pacientes com CCRm *KRAS* selvagem com doença limitada ao fígado.

O resumo das características e principais resultados dos estudos, elaborado pelo demandante, encontram-se na tabela 2.



TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE

AUTOR, DATA	Ye et al. 2013 (32)	Ye et al. 2015 (33)
País onde foi realizado	China.	China.
Desenho	ECR de fase II.	ECR de fase II.
População	Pacientes chineses com CCRm <i>KRAS</i> selvagem com doença limitada ao fígado, inicialmente irressecável.	Pacientes chineses com CCRm <i>KRAS</i> selvagem com doença limitada ao fígado, inicialmente irressecável.
Intervenção e comparadores	Cetuximabe + quimioterapia (n=70) Quimioterapia (n=68)	Cetuximabe + quimioterapia (n=70) Quimioterapia (n=68)
Desfechos	Primário: Taxa de conversão para ressecção radical de metástase hepática, avaliada após quatro ciclos e posteriormente a cada dois ciclos, até 12 ciclos. Secundários: resposta tumoral, SG e SLP.	Idem Ye et al 2013 (32). Avaliações em uma potencial mediana de seguimento de 43 meses.

Taxa de conversão para ressecção radical de metástase hepática:

- 20 pacientes do grupo A e nove do grupo B foram determinados como elegíveis para a cirurgia radical da metástase hepática;
- 18 pacientes do grupo A e cinco pacientes do grupo B alcançaram ressecção R0.

OR: 4,37; p<0,01

Resultados

SLP, tempo de sobrevida e SG:

A mediana da SLP, a mediana do tempo de sobrevida e a taxa de SG em três anos foram de 7,3 meses, 24,4 meses e 30%, respectivamente.

Pacientes do grupo A apresentaram maior benefício quando comparados aos pacientes do grupo B, respectivamente:

SG

- 41% versus 18% (sobrevida em 3 anos)
- mediana de 30,9 versus 21,0 meses (HR: 0,54; p=0,013)

SLP, tempo de sobrevida e SG:

A mediana da SLP, mediana do tempo de sobrevida e a taxa de SG em três anos foram de 7,5 meses, 25,3 meses e 29%, respectivamente.

A adição de cetuximabe ao regime quimioterápico melhorou significativamente a SG (29,5 versus 22,2 meses, p=0,02) e a SLP (10,3 versus 5,8 meses; p=0,003).

Observou-se um maior número de pacientes com redução tumoral precoce no braço A comparado ao braço B (45/68 versus 26/64; p=0,003).

Taxa de conversão para ressecção radical de metástase hepática:

- 40% (18/45) no braço A
- 19,2% (5/26) no braço B (p=0,072)

A redução tumoral precoce foi um fator prognóstico independente para a SG (HR: 0,56 [IC 95%: 0,37-0,86]; p=0,008).

Para todos os pacientes com redução tumoral precoce, observou-se uma diferença significativa entre os braços A e B em termos de SLP (13,4 versus



SLP

- Mediana de 10,2 *versus* 5,8 meses (HR: 0,60; p=0,004).

Resposta tumoral:

Todos os 18 pacientes que foram submetidos a cirurgia no grupo A apresentaram resposta objetiva. A mediana do número de ciclos de tratamento administrados antes da cirurgia foi seis (variação: 4 – 12).

Segurança:

EAs de grau 3 e 4 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

O uso de cetuximabe mais quimioterapia apresentou maior incidência de *rash acne-like*, mas esse efeito foi reversível em todos os pacientes.

7 meses; p=0,034), mas não em termos de SG (35,7 *versus* 28,7 meses, p=0,19).

Segurança:

Pacientes no braço A de tratamento, cetuximabe induziu toxicidade cutânea correlacionada com a ocorrência de redução tumoral precoce (p=0,048).

SG - sobrevida global; SLP – sobrevida livre de progressão; **Fonte:** demandante (adaptada).



Considerações

O estudo Ye et al. 2013 (32) e a atualização realizada em 2015 (33) foi realizado em um único centro, com um pequeno número de participantes e curto período de acompanhamento. Não fica claro o processo de randomização e cegamento de todos os envolvidos. Na descrição dos resultados nem todos os dados são claramente descritos, quanto à população avaliada e quanto à comparação entre os grupos, experimental e controle. O estudo atualizado em 2015 demonstra uma redução tumoral precoce de 20%, avaliada retrospectivamente, em um período de apenas 8 semanas.

A qualidade da evidência dos estudos foi classificada, pelo demandante da solicitação, como moderada (Nível de evidência/Grau de recomendação 2B/B), no entanto os estudos apresentam limitações metodológicas e vieses quanto à randomização e cegamento. Portanto a evidência foi considerada de baixa qualidade, nesta análise.

4.4. Avaliação Econômica

QUADRO 3: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	cetuximabe	Adequado
3. Comparador	Quimioterapia citotóxica isolada (FOLFOX ou FOLFIRI).	Adequado
4. População-alvo	pacientes adultos, maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de CCRm RAS selvagem e expressão do EGFR, com doença limitada ao fígado, em primeira linha de tratamento.	Adequado
5. Desfecho	“anos de vida salvos”	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	20 anos (<i>lifetime</i>)	Adequado (equivale à expectativa de vida dos



		pacientes)
7. Duração de cada ciclo	1 mês	Adequado
8. Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
9. Perspectiva	Perspectiva do SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de Markov	Adequado
11. Tipos de custos	Custos médicos diretos, custos com aquisição de medicamentos, monitoramento e eventos adversos foram considerados	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	5.386,5 mg	Adequado. Considerando o tratamento de um paciente de peso médio de 67 kg e superfície corpórea de 1,71 m ² . Posteriormente foi realizada análise de sensibilidade.
13. Busca por evidência	Revisão sistemática. Considerou um ECR	Baixa qualidade de evidência
14. Origem dos dados econômicos	Foi realizada busca por estudos de custo-efetividade, mas nenhum estudo foi selecionado. SIGTAP - SUS Valores fornecidos pela empresa fabricante	Adequadas. Outras fontes oficiais poderiam ser utilizadas.
15. Origem dos dados de efetividade	Estudo de Ye <i>et al.</i> , 2013 (32)	Foram utilizados dados de eficácia
16. Razão de custo-efetividade incremental	RCEI (R\$/anos de vida ganho) R\$ 56.750	
17. Análise de sensibilidade	Univariada	Adequado, mas não realizou análise de sensibilidade da SLP e SG
18. Resultado das análises de sensibilidade	Parâmetros que mais influenciaram percentual de pacientes submetidos à ressecção curativa se tratados com cetuximabe + quimioterapia ou quimioterapia isolada,	Não realizou análise de sensibilidade da SLP e SG



	variando de aproximadamente R\$ 46.000 a R\$ 72.000 por anos de vida ganhos.	
--	------------------------------------------------------------------------------	--

A seguir encontra-se transcrita a análise realizada pelo demandante, cujo objetivo foi avaliar a relação de custo-efetividade de cetuximabe no tratamento de primeira linha do CCRm RAS selvagem e expressão do EGFR com doença limitada ao fígado, sob perspectiva do SUS. Foi realizada uma busca sistematizada por estudos de avaliação econômica porém nenhum estudo foi selecionado por não preencherem os critérios estabelecidos pelo demandante.

A análise considerou o horizonte temporal de 20 anos (*lifetime*) como forma de avaliar os efeitos de longo prazo do tratamento em relação à sobrevida no grupo de pacientes analisado.

Atualmente a DDT recomenda o tratamento quimioterápico local ou sistêmico (Tabela 3). A definição do esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, desde que seu valor esteja limitado ao valor de reembolso proposto para as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) atualmente disponíveis no SUS para o tratamento do CCRm (03.04.02.009-5 e 03.04.02.001-0) (2, 35). Desta forma, assumiu-se como comparadores nesta análise, os padrões de tratamento FOLFIRI ou FOLFOX (quimioterapia - quimioterapia), sendo cetuximabe proposto como intervenção *add-on* aos esquemas previamente mencionados.

A análise foi baseada no desfecho clínico: “anos de vida salvos” (LY, da sigla em inglês). Quanto aos desfechos econômicos, apenas os custos médicos diretos, incluindo custos com aquisição de medicamentos, monitoramento e EAs, foram considerados. Os custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise.

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido para simular a evolução natural de uma coorte de pacientes com CCRm RAS selvagem e expressão do EGFR, com doença limitada ao fígado, por diferentes estados de saúde. Os ciclos do modelo foram de 1 mês, e os resultados foram projetados em horizonte de tempo de 20 anos (*lifetime*).

Os estados de saúde no modelo incluíram: sobrevida livre de progressão, ressecção curativa, progressão e óbito (Figura 1).

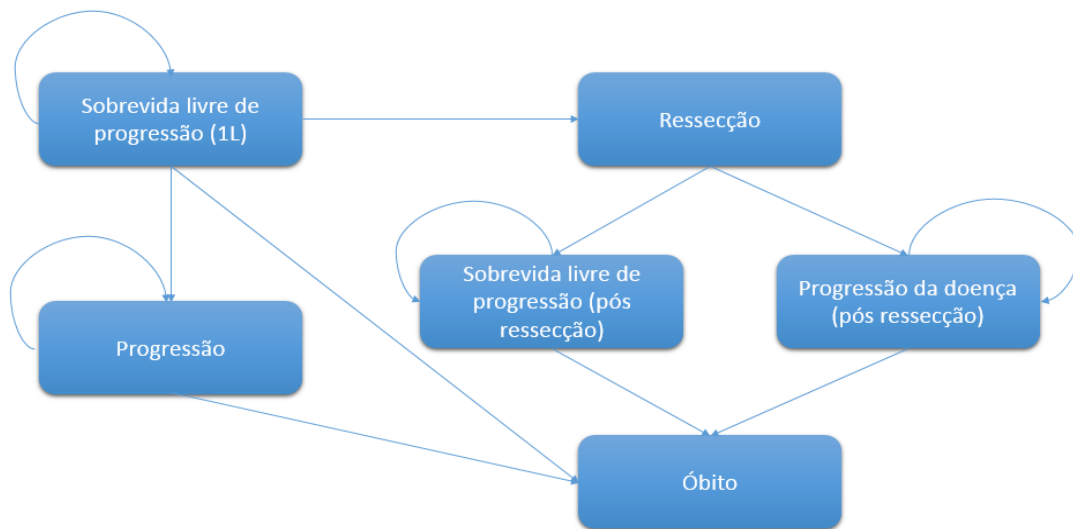


FIGURA 1. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV.

Foi considerado no modelo que os pacientes com CCRm *RAS* selvagem e expressão do EGFR, com doença limitada ao fígado iniciariam o tratamento com cetuximabe + quimioterapia ou quimioterapia isolada. A partir deste estado de saúde, os pacientes podem transitar entre a progressão da doença ou a ressecção. No estado de ressecção, os pacientes que apresentassem sucesso na ressecção passariam para o estado de sobrevivência livre de progressão pós-ressecção. O restante poderia experimentar ainda a progressão da doença pós-ressecção. Os pacientes podem transitar para o óbito a partir de qualquer estado de saúde.

Destacaram que ao adicionar a influência da ressecção, o modelo explorou o benefício da terapia com cetuximabe em relação ao aumento da taxa de ressecção potencialmente curativa para os pacientes. As transições possíveis no modelo estão descritas na tabela 3TABELA .

TABELA 3. TRANSIÇÕES ENTRE ESTADOS DE SAÚDE NO MODELO.

Estado de saúde original	Transição
Primeira linha	<ul style="list-style-type: none">• Morte antes da progressão• Progressão• Ressecção curativa
Ressecção curativa	<ul style="list-style-type: none">• Morte
Progressão	<ul style="list-style-type: none">• Morte

Fonte: Demandante.



As probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo foram populadas de acordo com as curvas de sobrevida globas (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) de cetuximabe no tratamento de primeira linha de pacientes com CCRm *RAS* selvagem e expressão do EGFR, com doença limitada ao fígado. Os dados clínicos foram baseados no estudo de Ye *et al.*, 2013 (32) (Tabela 4).

TABELA 4. RESULTADOS DO ENSAIO CLINICO DE CETUXIMABE.

Desfechos clínicos	Regimes de tratamento	Resultados
Sobrevida livre de progressão	Cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia	10,2 vs. 5,8 meses HR=0,60 (p=0,004)
Sobrevida global	Cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia	30,9 vs. 21,0 meses HR=0,54 (p=0,013)

HR: *hazard ratio*.

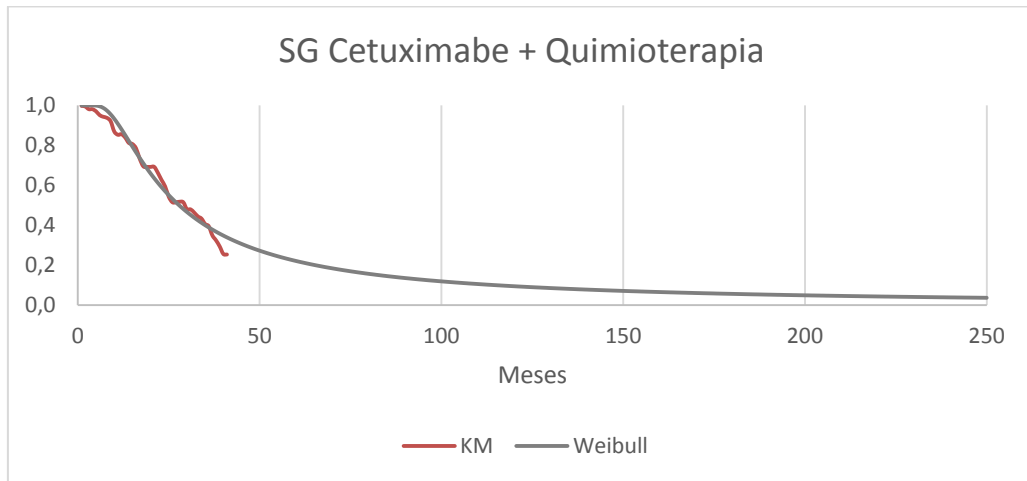
Fonte: Demandante.

Para a utilização dos dados das curvas de SLP e SG no modelo, foi necessária a extrapolação dos resultados para o horizonte de tempo de 20 anos, uma vez que o período estudado no modelo é superior ao de acompanhamento do ensaio clínico (exemplificado nas curvas de Kaplan-Meier do estudo Ye *et al.*, 2013 (32)). As funções paramétricas que melhor se adequaram aos dados de sobrevida nas curvas de Kaplan-Meier de SG e SLP dos braços de cetuximabe + quimioterapia e quimioterapia isolada foram:

- Sobrevida global e livre de progressão (cetuximabe + quimioterapia): curva Weibull (Figura 2 e Figura 3).
- Sobrevida global (quimioterapia): curva Weibull (Figura 4)

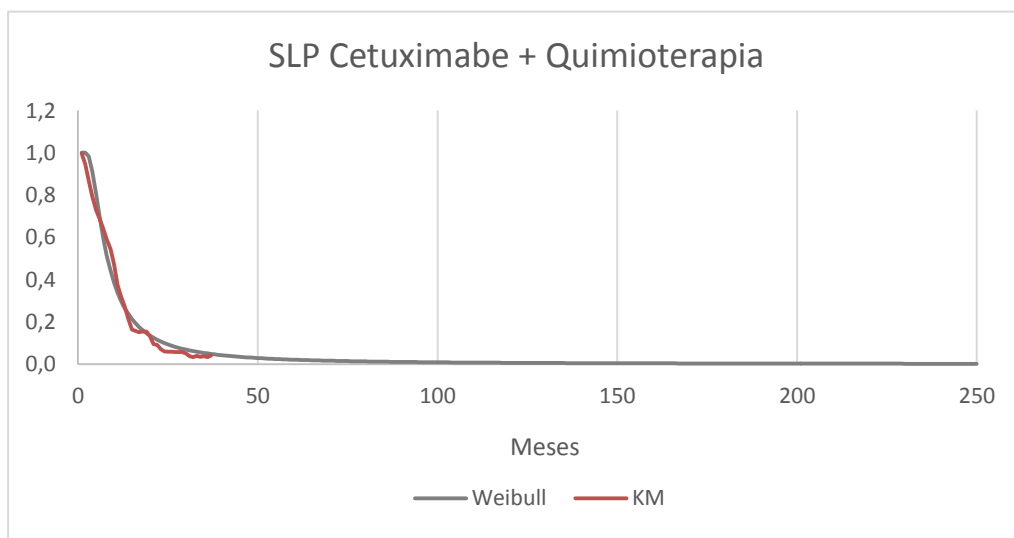


FIGURA 2. CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DO BRAÇO DE CETUXIMABE + QUIMIOTERAPIA.



Fonte: Demandante

FIGURA 3. CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DO BRAÇO DE CETUXIMABE + QUIMIOTERAPIA.

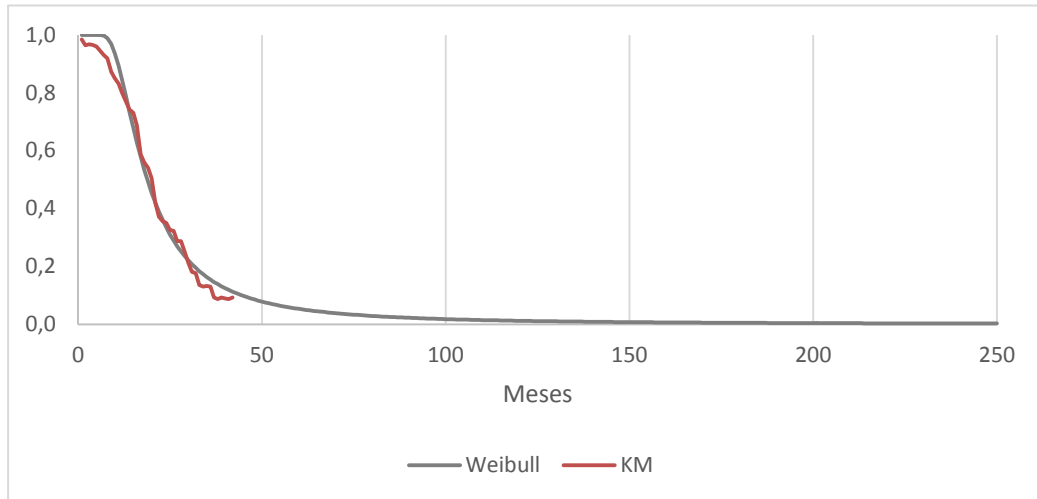


Fonte: Demandante

Para o cálculo da SLP do braço com quimioterapia isolada, o inverso do HR do braço de cetuximabe mais quimioterapia vs. quimioterapia foi aplicado. Neste caso, ao considerar um HR de 0,60 (IC 95%: 0,41 a 0,87) (32), o HR para SLP resultou em HR (quimioterapia vs. cetuximabe + quimioterapia) de 1,667.



FIGURA 4. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DO BRAÇO DE QUIMIOTERAPIA.



Fonte: Demandante da proposta

A duração de tratamento de primeira linha foi de no máximo 24 semanas, ou até a transição para ressecção, progressão da doença ou óbito, o que ocorresse primeiro. Os pacientes candidatos à ressecção seriam submetidos à cirurgia após 16 semanas de tratamento.

Para estimar o percentual de pacientes que se tornariam elegíveis à ressecção R0 após o tratamento de primeira linha com cetuximabe + quimioterapia ou quimioterapia isolada, foram considerados os percentuais de pacientes submetidos a ressecção do estudo Ye *et al.*, 2013 (32). O percentual de pacientes submetidos à ressecção curativa no braço cetuximabe + quimioterapia foi de 28,6%, já no braço com quimioterapia isolada esse valor foi de 13,2% (32).

Os pacientes que não se tornassem elegíveis à ressecção continuariam em tratamento de primeira linha até a progressão, ou óbito. Os tratamentos de segunda e terceira linhas não foram considerados nesta análise.

A mortalidade por outras causas incluída na análise foi obtida a partir da tábua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (36).

Quanto aos dados de segurança incluídos na modelagem econômica, foram os eventos adversos de grau maior ou igual a 3, com incidência superior a 3%, em qualquer um dos braços dos estudos (Tabela 5) (32).



TABELA 5. INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS.

	Cetuximabe + Quimioterapia	Quimioterapia
<i>Rash</i>	12,9%	0,032%
Diarreia	5,7%	1,0%
Leucopenia/Neutropenia	11,4%	0,61%
Náusea	4,3%	1,00%
Neuropatia	4,3%	0,72%

Fonte: Demandante

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos medicamentos, acompanhamento e manejo de eventos adversos.

Para o custo unitário de cetuximabe, foi considerado o preço de R\$ 513,00 por frasco de 100 mg do medicamento (R\$ 5,13 / mg), proposto pelo fabricante. Para o custo da quimioterapia, foram considerados os valores da APAC correspondentes aos procedimentos de quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado – 1º linha (03.04.02.009-0) e quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado – 1º linha (03.04.02.001-0). Ambos procedimentos apresentam o mesmo valor de R\$ 2.224 (Tabela 6). Para os cálculos de custo de tratamento, considerou-se um paciente de peso médio de 67 kg e superfície corpórea de 1,71 m² (37).

TABELA 1. CUSTO UNITÁRIOS: MEDICAMENTOS.

Medicamento	Referência	Preço
Cetuximabe (100 mg)	Merck	R\$ 513,00*
Quimioterapia	SIGTAP (35)	R\$ 2.224 (APAC 03.04.02.009-0) R\$ 2.224 (APAC 03.04.02.001-0)

*Dado cedido pelo fabricante. Fonte: Demandante

Para o cálculo do custo de tratamento com cetuximabe, recorreu-se a bula do medicamento. A posologia determinada em bula indica uma dose inicial de 400 mg por m² de superfície corporal do paciente, na primeira semana de tratamento. As doses subsequentes (250 mg/m²), devem ser administradas semanalmente (38).



A Tabela apresenta o cálculo do custo mensal de tratamento com cetuximabe, excluindo-se a quimioterapia associada.

TABELA 7. CUSTO DE TRATAMENTO COM CETUXIMABE.

	Posologia	Superfície corporal (37)	Custo/mg	Custo total
Mês 1				
Dose de ataque	400 mg/m ²	1,71	R\$ 5,13	R\$ 3.508,92
Dose de manutenção (3 doses)	250 mg/m ²	1,71	R\$ 5,13	R\$ 2.193,08
Custo mensal				R\$ 10.088,15
Meses subsequentes				
Dose de manutenção (4 doses)	250 mg/m ²	1,71	R\$ 5,13	R\$ 2.193,08
Custo mensal				R\$ 8.772,30

Fonte: Demandante

Assumindo um tempo mediano de tratamento equivalente a 6 meses (24 semanas) (69), o custo total de tratamento com cetuximabe seria R\$ 53.949,65 (mês inicial de tratamento mais 5 meses de manutenção), considerando os dados antropométricos médios da população brasileira para a definição da área de superfície corporal (1,71 m²) do paciente e excluindo-se o desperdício. Ao considerar o desperdício de frascos, este valor chega a R\$ 56.430,00.

Com base nestes parâmetros, seria necessária a aquisição de 110 ampolas contendo 100 mg de cetuximabe para o tratamento completo do paciente, sendo divididas em 20 ampolas, para o primeiro mês de tratamento, e 18 ampolas para os meses subsequentes, assumindo-se o cenário em que pacientes não compartilharão frascos (com desperdício de dose).

O demandante da proposta, elaborador desta análise, propõe a criação de uma APAC exclusiva para a primeira linha de tratamento de pacientes com CCRm limitado ao fígado, que sejam RAS selvagem, com cetuximabe, com duração máxima de 6 meses com valor de reembolso de R\$ 9.405,00. O tratamento com quimioterapia associada poderia ser reembolsado através da APAC já existente (códigos 03.04.02.009-0 e 03.04.2.001-0), uma vez que esta proposta de incorporação não visa a substituição deste procedimento.



Os custos relacionados ao tratamento dos eventos adversos foram obtidos por meio de microcusteio, com padrões de tratamento determinados através da opinião de especialistas, e custeados com base nas tabelas de procedimentos SIGTAP (35). A tabela 8 apresenta os custos totais por evento considerado no modelo.

Os custos de acompanhamento dos pacientes foram determinados por microcusteio e estão apresentados na tabela 9.

TABELA 8. CUSTO DE EVENTOS ADVERSOS.

Evento adverso	Custo
<i>Rash</i>	R\$ 26,23
Diarreia	R\$ 60,65
Neutropenia/Leucopenia	R\$ 305,19
Náusea	R\$ 177,48
Neuropatia	R\$ 4.270,80

Fonte: Demandante

TABELA 9. OUTROS CUSTOS.

Exames/Honorários	Valor	Referência (35)
Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA)	R\$13,35	02.02.03.096-2 - CEA
Provas de função hepática		
Bilirrubina	R\$2,01	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
Eletroforese de proteínas	R\$4,42	02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS
Fosfatase alcalina	R\$2,01	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
TGO	R\$2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
TGP	R\$2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Gama-GT	R\$3,51	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)



	R\$15,97	
Ultrassonografia hepática	R\$24,20	02.05.02.003-8 - ULTRA-SONOGRAFIA DE ABDOMEN SUPERIOR (FIGADO, VESICULA, VIAS BILIARES)
TC Abdominal	R\$138,63	02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN
TC Pulmonar	R\$136,41	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
TC Intestino Grosso	R\$138,63	02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA
Consulta em oncologista	R\$10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Fonte: Demandante

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo. Os resultados foram expressos no tópico a seguir, de acordo com o comparador avaliado considerando um horizonte de tempo de 20 anos.

Cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia

Conforme descrito previamente, este cenário considerou os dados de custos e desfechos para cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia isolada. Os resultados estão apresentados na tabela 10, assumindo-se um horizonte de tempo de 20 anos e um desconto de 5% aplicado a custos e desfechos.

TABELA 10. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DE CETUXIMABE + QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA.

	Cetuximabe + quimioterapia	Quimioterapia	Incremental
Anos de vida	2,11	1,24	0,87
Custo total	R\$ 54.172	R\$ 4.556	R\$ 49.616
		RCEI (R\$/anos de vida ganho)	R\$ 56.750

RCEI: razão de custo-efetividade incremental. Fonte: Demandante



Os resultados da comparação demonstraram que a associação de cetuximabe + quimioterapia apresentou maior custo e maior efetividade. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) resultou em R\$ 56.750 por ano de vida ganho. Ressaltam que embora os custos de tratamento sejam mais altos, os ganhos em efetividade justificariam este aumento.

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 esta incerteza.

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite, e os resultados obtidos para o custo por ano de vida salvo foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Os parâmetros considerados nas análises de sensibilidade univariadas e os valores limite considerados estão apresentados na tabela 11.

TABELA 11. PARÂMETROS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.

	Valor base	Limite inferior	Limite superior
Superfície corporal média em m ²	1,71	1,54	1,88
Custo da ressecção curativa	2959,95	2367,96	3551,94
Custo EA - Neutropenia	305,19	244,15	366,23
Custo EA - Diarreia	60,65	48,52	72,78
Custo EA - Náusea	177,48	141,99	212,98
Custo EA - <i>Rash</i>	26,23	20,98	31,48
Custo EA - Neurotoxicidade	4270,80	3416,64	5124,96
Núm. Máx. Meses em tratamento - Cetuximabe+QT	5,80	4,93	6,67
Núm. Máx. Meses em tratamento - QT	5,80	4,93	6,67
% ressecção curativa – Cetuximabe+ QT	0,29	0,24	0,34
% ressecção curativa - quimioterapia	0,13	0,08	0,18

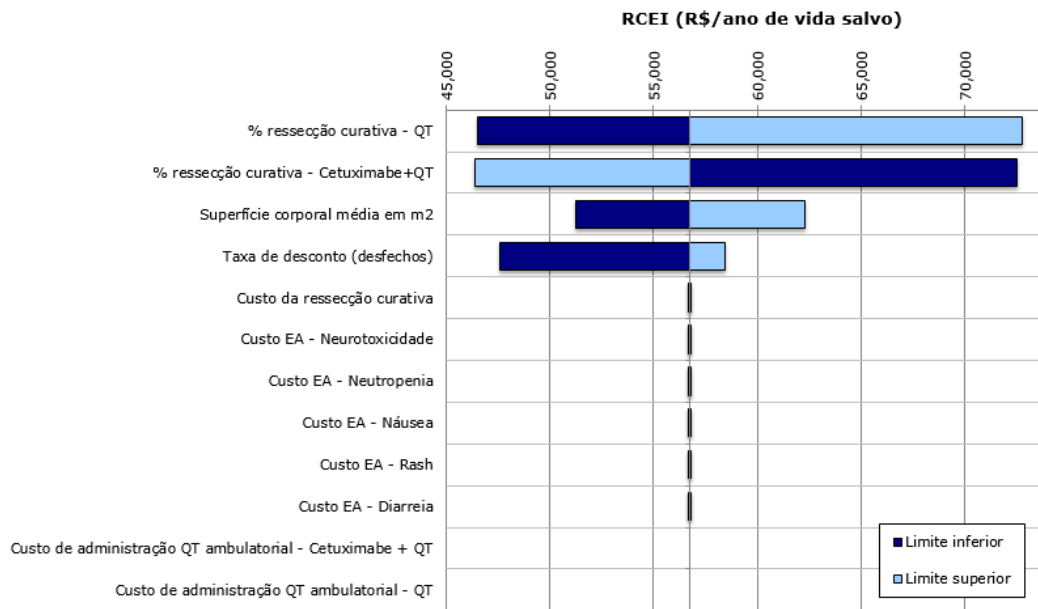


Taxa de desconto (custos)	0,05	0,00	0,1
Taxa de desconto (desfechos)	0,05	0,00	0,1

EA: evento adverso; QT: quimioterapia. Fonte: Demandante

Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão exemplificados em forma de diagrama de tornado (Figura 5) para a comparação de cetuximabe + quimioterapia versus quimioterapia.

FIGURA 5. DIAGRAMA DE TORNADO – CETUXIMABE + QUIMIOTERAPIA VERSUS QUIMIOTERAPIA.



Fonte: Demandante.

Os parâmetros que mais influenciaram os resultados da análise foram: percentual de pacientes submetidos à ressecção curativa se tratados com cetuximabe + quimioterapia ou quimioterapia isolada, superfície corporal média e taxas de desconto dos desfechos.

Erro! Fonte de referência não encontrada.

4.5. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário apresentada a seguir foi realizada pelo demandante da solicitação. Foi realizada uma estimativa do impacto da incorporação de cetuximabe, proposto como uma nova alternativa aditiva ao tratamento de CCRm RAS selvagem, com doença limitada ao fígado.



A população elegível foi obtida por meio da estimativa de pacientes elegíveis para o tratamento com cetuximabe associado a quimioterapia. Inicialmente, foi selecionado o número de pacientes em primeira linha de tratamento de câncer colorretal avançado no SUS por meio do número dos procedimentos APAC (quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado – 1º linha e quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado – 1º linha) nos anos entre 2010 e 2015, obtidos pelo DATASUS (Tabela 12). (35) Em seguida, algumas taxas foram aplicadas como filtros para obtenção da população de interesse. As porcentagens consideradas foram pacientes novos a serem testados (100%), classificados como RAS selvagem (44%) (19) e com doença limitada ao fígado (35%) (39).

TABELA 12. FLUXOGRAMA DE PACIENTES DOS ANOS 2010 A 2015.

Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Fonte
Pacientes com CCRm atendidos no SUS	6.030	8.169	9.536	10.084	10.898	11.844	DATASUS (35)
Pacientes novos a serem testados	100%	100%	100%	100%	100%	100%	Premissa
% de pacientes RAS selvagem	44%	44%	44%	44%	44%	44%	Peeters <i>et al.</i> , 2015 (18)
Pacientes com doença limitada ao fígado	35%	35%	35%	35%	35%	35%	Tomilison, 2007 (39)
Pacientes elegíveis a cetuximabe	929	1.258	1.469	1.553	1.678	1.824	

CCRm: câncer colorretal metastático; SUS: Sistema Único de Saúde.

Fonte: Demandante.

Com base no crescimento observado retrospectivamente no número de pacientes com CCRm atendidos no SUS entre 2010 e 2015, o demandante realizou uma projeção para estimar o número de pacientes que seriam atendidos de 2018 a 2022. Os resultados foram apresentados na tabela 13.



TABELA 13. FLUXOGRAMA DE PACIENTES PROJETADO PARA OS PRÓXIMOS CINCO ANOS (2018-2022).

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes com CCRm atendidos no SUS	15.368	16.448	17.528	18.608	19.688
Pacientes novos a serem testados	100%	100%	100%	100%	100%
% de pacientes RAS selvagem	44%	44%	44%	44%	44%
Pacientes com doença restrita ao fígado	35%	35%	35%	35%	35%
Pacientes elegíveis a cetuximabe	2.367	2.533	2.699	2.866	3.032

CCRm: câncer colorretal metastático; SUS: Sistema Único de Saúde.

Fonte: Demandante.

O demandante também apresentou estimativa da participação do mercado de cada tecnologia para determinada indicação terapêutica. Neste caso, dois cenários foram avaliados para os cinco anos projetados (2018 a 2022): cenário atual e cenário projetado. O cenário atual consistiu em um mercado sem a incorporação da tecnologia avaliada (cetuximabe), ou seja, cenário em que 100% dos pacientes seriam tratados com quimioterapia (Tabela 14). Já o cenário projetado avaliou uma situação com a adição de cetuximabe ao tratamento de pacientes com CCRm RAS selvagem e expressão do EGFR com doença limitada ao fígado (Tabela 15).

TABELA 14 MARKET SHARE DO CENÁRIO ATUAL (SEM INCORPORAÇÃO).

Market-share	2018	2019	2020	2021	2022
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Cetuximabe + quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: Demandante.



TABELA 15. MARKET SHARE DO CENÁRIO PROJETADO (COM INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE).

Market-share	2018	2019	2020	2021	2022
Quimioterapia	52%	40%	30%	25%	25%
Cetuximabe + quimioterapia	48%	60%	70%	75%	75%

Fonte: Demandante.

Os custos de aquisição de medicamentos foram obtidos a partir do modelo de custo-efetividade. Apenas foram considerados os custos de aquisição de cetuximabe e do procedimento APAC (R\$ 2.224).

O resultado da análise de impacto orçamentário projetou um gasto adicional em torno R\$ 46 milhões no primeiro ano após a incorporação de cetuximabe, e superior à R\$ 326 milhões, acumulados em 5 anos.

TABELA 16. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$28.422.079	R\$30.419.780	R\$32.417.481	R\$34.415.182	R\$36.412.883
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe+ quimioterapia	R\$69.762.403	R\$85.727.291	R\$101.180.367	R\$112.629.835	R\$119.167.668
Impacto orçamentário	R\$41.340.324	R\$55.307.510	R\$68.762.886	R\$78.214.653	R\$82.754.785

Fonte: Demandante.

Uma análise de sensibilidade adicional foi realizada para avaliar a influência da alteração de algumas variáveis no resultado final acumulado em 5 anos da análise de impacto orçamentário. Dentre os cenários, foram avaliadas as seguintes variações: taxa de pacientes novos testados, *market share* de incorporação de cetuximabe e inclusão do custo do teste de mutação RAS.

Em dois destes cenários, as porcentagens de pacientes testados para mutação RAS foram analisados considerando os valores de 50% e 75%. Os resultados foram apresentados nas tabelas a seguir (Tabela 17 a Tabela 20).

**TABELA 17. NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS EM CENÁRIO DE 75% DE PACIENTES NOVOS TESTADOS.**

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes com CCRm atendidos no SUS	15.368	16.448	17.528	18.608	19.688
Pacientes novos a serem testados	75%	75%	75%	75%	75%
% de pacientes RAS selvagem	44%	44%	44%	44%	44%
Pacientes com doença restrita ao fígado	35%	35%	35%	35%	35%
Pacientes elegíveis a cetuximabe	1.775	1.900	2.024	2.149	2.274

Fonte: Demandante.

TABELA 18. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE 75% DE PACIENTES NOVOS TESTADOS.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$21.316.560	R\$22.814.835	R\$24.313.111	R\$25.811.387	R\$27.309.662
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe+ quimioterapia	R\$52.321.802	R\$64.295.468	R\$75.885.275	R\$84.472.376	R\$89.375.751
Impacto orçamentário	R\$31.005.243	R\$41.480.633	R\$51.572.164	R\$58.660.989	R\$62.066.089

Fonte: Demandante.

TABELA 19. NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS EM CENÁRIO DE 50% DE PACIENTES NOVOS TESTADOS.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes com CCRm atendidos no SUS	15.368	16.448	17.528	18.608	19.688
Pacientes novos a serem testados	50%	50%	50%	50%	50%
% de pacientes RAS selvagem	44%	44%	44%	44%	44%
Pacientes com doença restrita ao fígado	35%	35%	35%	35%	35%
Pacientes elegíveis a cetuximabe	1.183	1.266	1.350	1.433	1.516

Fonte: Demandante.



TABELA 20. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE 50% DE PACIENTES NOVOS TESTADOS.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$14.211.040	R\$15.209.890	R\$16.208.741	R\$17.207.591	R\$18.206.442
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe+quimioterapia	R\$34.881.202	R\$42.863.645	R\$50.590.183	R\$56.314.917	R\$59.583.834
Impacto orçamentário	R\$20.670.162	R\$27.653.755	R\$34.381.443	R\$39.107.326	R\$41.377.392

Fonte: Demandante.

Com 75% dos novos pacientes sendo testados, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos seria de 245 milhões de reais.

Considerando-se um cenário de 50% de novos pacientes sendo testados, o impacto orçamentário em 5 anos seria equivalente a 163 milhões de reais.

Alteração do *market share* de incorporação de cetuximabe

Além disso, outras porcentagens de *market share* para o cenário de incorporação de cetuximabe foram avaliados, iniciando-se com o valor de 10% até alcançar uma participação de 50% no mercado (Tabela 21 e Tabela 22), cenário, este, considerado mais conservador do que aquele apresentado no cenário base.

TABELA 21. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – MARKET SHARE CRESCENTE COM A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE.

Market share	2018	2019	2020	2021	2022
Quimioterapia	90%	80%	70%	60%	50%
Cetuximabe + quimioterapia	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: Demandante.



TABELA 22. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE MARKET SHARE CRESCENTE COM A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE.

<i>Impacto orçamentário</i>	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$28.422.079	R\$30.419.780	R\$32.417.481	R\$34.415.182	R\$36.412.883
Custo Total - Cenário projetado: Market share Cetuximabe + quimioterapia	R\$37.034.647	R\$48.855.617	R\$61.887.289	R\$76.129.663	R\$91.582.740
Impacto orçamentário	R\$8.612.567	R\$18.435.837	R\$29.469.808	R\$41.714.481	R\$55.169.857

Fonte: Demandante.

Com um *market share* iniciando em 10% até 50% em 5 anos, o impacto orçamentário avaliado seria em torno de R\$ 153 milhões em 5 anos.

Cenário – Substituição total da quimioterapia por cetuximabe (Market share equivalente a 100% a partir do primeiro ano após a incorporação)

Este cenário, considerado extremo, visa apresentar o impacto orçamentário resultante da incorporação de cetuximabe ao SUS. Desta forma, assume-se que, a partir do primeiro ano após a incorporação, todos os pacientes passariam a ser tratados automaticamente com cetuximabe. Havendo, assim, a substituição total da quimioterapia para a população de interesse. Os resultados deste cenário estão apresentados nas Tabela 23 e Tabela 24.

TABELA 23. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – SUBSTITUIÇÃO TOTAL DA QUIMIOTERAPIA POR CETUXIMABE.

<i>Market share</i>	2018	2019	2020	2021	2022
Quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Cetuximabe + quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Demandante.



TABELA 24. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – CENÁRIO DE *MARKET SHARE* CRESCENTE COM A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE.

<i>Impacto orçamentário</i>	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$28.422.079	R\$30.419.780	R\$32.417.481	R\$34.415.182	R\$36.412.883
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe + quimioterapia	R\$114.547.754	R\$122.598.964	R\$130.650.175	R\$138.701.385	R\$146.752.596
Impacto orçamentário	R\$86.125.674	R\$92.179.184	R\$98.232.694	R\$104.286.203	R\$110.339.713

Fonte: Demandante.

Considerando o cenário de substituição total da quimioterapia, seria apresentado um impacto orçamentário incremental equivalente a R\$ 491 milhões no período acumulado de 5 anos após a incorporação.

Cenário – Adição de custo do teste de mutação *RAS*

Apesar do comprometimento do proponente com o financiamento do teste *RAS* em pacientes com CCRm e expressão do EGFR com doença limitada ao fígado, por meio de seu programa de pacientes, um cenário adicional foi proposto para a determinação do impacto ao orçamento da necessidade de financiamento do teste por meio do governo federal. Para este cenário assumiu-se um custo médio de R\$ 780 por teste, conforme levantamento apresentado pelo proponente.

Uma estimativa de custo exclusivamente com o teste *RAS* está apresentada na Tabela e indica um custo total, acumulado em 5 anos, que varia entre R\$ 12 milhões e R\$ 24 milhões, de acordo com o volume de pacientes testados.

Ressalta que o proponente se compromete com este investimento, que, como será visto na



Tabela , Tabela e Tabela , representam uma economia de aproximadamente 7% ao SUS e pode ser assumido como um desconto indireto do mesmo montante em relação ao custo total de aquisição do medicamento pelo governo federal.

TABELA 25. ESTIMATIVA DO CUSTO GLOBAL COM TESTE RAS.

	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes com CCRm atendidos no SUS	15.368	16.448	17.528	18.608	19.688
Pacientes com doença restrita ao fígado	35%	35%	35%	35%	35%
Pacientes novos a serem testados					
Cenário 1	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 2	75%	75%	75%	75%	75%
Cenário 3	50%	50%	50%	50%	50%
Pacientes elegíveis ao teste					
Cenário 1	5.379	5.757	6.135	6.513	6.891
Cenário 2	4.034	4.318	4.601	4.885	5.168
Cenário 3	2.689	2.878	3.067	3.256	3.445
Custo total com teste RAS					
Cenário 1	R\$ 4.195.360	R\$ 4.490.239	R\$ 4.785.118	R\$ 5.079.997	R\$ 5.374.876
Cenário 2	R\$ 3.146.520	R\$ 3.367.679	R\$ 3.588.839	R\$ 3.809.998	R\$ 4.031.157
Cenário 3	R\$ 2.097.680	R\$ 2.245.120	R\$ 2.392.559	R\$ 2.539.998	R\$ 2.687.438

Fonte: Demandante.

A INFLUÊNCIA DO CUSTO DO TESTE NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO FOI AVALIADA EM 3 CENÁRIOS CONSIDERANDO 100%, 75% E 50% DOS PACIENTES COM CCRM TESTADOS (



Tabela a Tabela).

TABELA 26. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – ADIÇÃO DE CUSTO DE TESTE MUTAÇÃO RAS, 100% DOS NOVOS PACIENTES TESTADOS.

<i>Impacto orçamentário</i>	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$28.422.079	R\$30.419.780	R\$32.417.481	R\$34.415.182	R\$36.412.883
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe + quimioterapia	R\$73.957.763	R\$90.217.530	R\$105.965.485	R\$117.709.832	R\$124.542.544
Impacto orçamentário	R\$45.535.684	R\$59.797.749	R\$73.548.004	R\$83.294.650	R\$88.129.661

Fonte: Demandante.

Com a adição do custo de teste, o valor acumulado em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 350 milhões (aumento de aproximadamente 7% em relação ao cenário base).

TABELA 27. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – ADIÇÃO DE CUSTO DE TESTE MUTAÇÃO RAS, 75% DOS NOVOS PACIENTES TESTADOS.

<i>Impacto orçamentário</i>	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$21.316.560	R\$22.814.835	R\$24.313.111	R\$25.811.387	R\$27.309.662
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe + quimioterapia	R\$55.468.322	R\$67.663.147	R\$79.474.114	R\$88.282.374	R\$93.406.908
Impacto orçamentário	R\$34.151.763	R\$44.848.312	R\$55.161.003	R\$62.470.987	R\$66.097.246

Fonte: Demandante.

A adição do custo de teste resultou em um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 263 milhões no total acumulado em 5 anos, em uma população



estudada de 75% de pacientes novos sendo testados (aumento de aproximadamente 7% em relação ao cenário que considerou igual taxa de pacientes testados).

TABELA 28. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – ADIÇÃO DE CUSTO DE TESTE MUTAÇÃO RAS, 50% DOS NOVOS PACIENTES TESTADOS.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Custo Total - Cenário atual: 100% quimioterapia	R\$14.211.040	R\$15.209.890	R\$16.208.741	R\$17.207.591	R\$18.206.442
Custo Total - Cenário projetado: <i>Market share</i> Cetuximabe + quimioterapia	R\$36.978.882	R\$45.108.765	R\$52.982.742	R\$58.854.915	R\$62.271.272
Impacto orçamentário	R\$22.767.842	R\$29.898.875	R\$36.774.002	R\$41.647.324	R\$44.064.830

Fonte: Demandante.

Em uma população em que 50% dos pacientes novos são testados com o teste de mutação RAS, o valor acumulado em cinco anos seria de R\$ 175 milhões em 5 anos (aumento de aproximadamente 7% em relação ao cenário que considerou igual taxa de pacientes testados).

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* deliberou a favor da incorporação do cetuximabe no tratamento associado à quimioterapia, com restrições. Cetuximabe em combinação com FOLFOX é recomendado para primeira linha de tratamento de pacientes com CCRm apenas:

- Em casos onde o tumor primário tenha sido ressecado ou é potencialmente operável;
- A doença metastática é confinada ao fígado e é irresssecável;
- Os pacientes sejam saudáveis o suficiente para serem submetidos a uma cirurgia de ressecção do tumor colorretal primário e para uma cirurgia hepática, se as metástases se tornarem ressecáveis após tratamento com cetuximabe.



Cetuximabe em combinação com FOLFIRI é recomendado para primeira linha de tratamento de pacientes com CCRm apenas:

- Em casos onde o tumor primário tenha sido ressecado ou é potencialmente operável;
- A doença metastática é confinada ao fígado e é irresssecável;
- Os pacientes sejam saudáveis o suficiente para serem submetidos a uma cirurgia de ressecção do tumor colorretal primário e para uma cirurgia hepática, se as metástases se tornarem ressecáveis após tratamento com cetuximabe;
- O paciente é incapaz de tolerar ou é contraindicado à oxaliplatina.

Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242/chapter/1-Guidance#preview/about-this-guidance>

A agência escocesa **Scottish Medicines Consortium (SMC)** avaliou a incorporação e aprovou a utilização do cetuximabe apenas para pacientes com CCR metastático RAs selvagem, em combinação com quimioterapia baseada em irinotecano ou oxaliplatina, em primeira linha de tratamento. Disponível em:

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1012_14_cetuximab_Erbitux/cetuximab_Erbitux

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento do câncer colorretal (Quadro 4). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.

As alternativas terapêuticas para câncer colorretal que estão no horizonte tecnológico são:

Quadro 4 – Medicamentos potenciais para câncer colorretal				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos/ indicação	Aprovado para câncer colorretal
Ácido acetilsalicílico	Inibidor das prostaglandinas	Oral	• Fase 3 ^a (cc)	-
Anlotinibe	Inibidor do receptor tirosina quinase, com alvo em VEGFR tipos 2 e 3	Oral	• Fase 2/3 ^b (ccm)	-



APDC (célula dendrítica pulsada por antígeno)	Vacina de célula dendrítica	Intravenosa	• Fase 3 ^c (ccm)	-
Atezolizumabe (Tecentriq®)	Anticorpo monoclonal anti-PD-L1	Intravenosa	• Fase 3 ^b (ccm)	-
Binimetinibe (MEK-162)	Inibidor da proteína quinase MEK 1/2	Oral	• Fase 3 ^a (ccm)	-
Brivanibe alaninato	Inibidor do receptor tirosina quinase VEGFR tipo 2	Oral	• Fase 3 ^d (ccm)	-
Cobimetinibe (Cotellic®)	Inibidor da proteína quinase MEK 1	Oral	• Fase 3 ^b (cc)	-
Donafenibe tosilato	Inibidor de vários receptores da tirosina quinase	Oral	• Fase 3 ^a (ccm)	-
Encorafenibe	Inibidor da proteína quinase Raf B	Oral	• Fase 3 ^a (ccm)	-
Endostatina recombinante humana (Endostar®)	Endostatina recombinante humana	Intravenosa	• Fase 3 ^a (cca)	-
Erlotinibe (Tarceva®)	Inibidor do receptor tirosina quinase EGFR	Oral	• Fase 3 ^d (ccm)	-
Famitinibe L-malato	Inibidor de vários receptores tirosina quinase	Oral	• Fase 3 ^b (ccm)	-
Fruquintinibe	Inibidor do receptor da VEGFR	Oral	• Fase 3 ^d (ccm)	-
Imprime PGG®	Polímero de beta-glucano imunomodulador	Intravenosa	• Fase 3 ^d (cc)	-
Lefitolimode (MGN1703)	Agonista de TLR-9	Subcutânea	• Fase 3 ^b (ccm)	-
Masinitibe	Inibidor de vários receptores tirosina quinase	Oral	• Fase 3 ^a (ccm)	-
Napabucasin	Inibidor de vários alvos de células cancerígenas	Oral	• Fase 3 ^a (ccm)	-
Nintedanibe	Inibidor de vários receptores tirosina quinase	Oral	• Fase 3 ^d (ccm)	-
Pembrolizumabe (Keytruda®, MK-3475)	Anticorpo monoclonal humanizado. Bloqueia o receptor PD-1	Intravenosa	• Fase 3 ^a (cca)	- FDA (2017) - cc
Raltitrexed (Tomudex®)	Inibidor da timidilato sintase	Intravenosa	• Fase 3 ^a (ccm no fígado) • Fase 4 ^a (ccm no	-



			fígado)	
Ramucirumabe (Cyramza®)	Inibidor do receptor tirosina quinase VEGFR tipo 2	Intravenosa	• Fase 3 ^d (cc)	- FDA (2015) - ccm - EMA (2016) - ccm
Talaporfin	Fotossensibilizador estimulante da apoptose com efeitos vasculares	Intravenosa	• Fase 3 ^d (ccm no fígado)	-
Tegafur + gimeracil + oteracil potássio (Teysono®)	<u>Tegafur</u> : pró-droga de 5-FU <u>Gimeracil</u> : evita a degradação do 5-FU <u>Oteracil</u> : reduz a atividade do 5-FU	Oral	• Fase 3 ^d (cc) • Fase 3 ^b (ccm)	-
UFT (Tegafur + Uracil)	<u>Tegafur</u> : pró-droga de 5-FU <u>Uracil</u> : melhora a atividade antitumoral de 5-FU	Oral	• Fase 3 ^d (cc e ccm)	-
18C3 (anticorpo anti-IL-1 alfa, Xilonix™)	Anticorpo anti-1L-1alfa	Intravenosa	• Fase 3 ^d (ccm)	-

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.
Atualizado em: 10/08/2017.

Legenda: cc – câncer colorretal; ccm – câncer colorretal metastático; cca – câncer colorretal avançado; 5-FU – 5-fluorouracilo; VEGFR – receptor do fator de crescimento endotelial vascular; PD-L1 – ligante de morte celular programada-1; MEK – proteína quinase ativada por mitógenos; EGFR – receptor do fator de crescimento epidermal; TLR-9 – receptor tipo *toll-like-9*; PD-1 – receptor de morte celular programada-1; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

^a O estudo está recrutando pacientes;

^b O estudo está em andamento, mas não está recrutando pacientes;

^c O estudo não está aberto para recrutamento de pacientes;

^d O estudo está concluído.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a pergunta de pesquisa formulada para essa submissão, é escassa a evidência de benefício do tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático *RAS* selvagem, com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico FOLFIRI ou FOLFOX. Trata-se de dados de eficácia e segurança provenientes de um ECR de fase II, unicêntrico e de baixa qualidade metodológica.



O principal desfecho avaliado foi a taxa de ressecção de metástases hepáticas, inicialmente irressecáveis. O estudo demonstrou que a utilização de cetuximabe em adição ao esquema terapêutico quimioterápico, quem vem sendo utilizado na última década, proporcionou que um número maior de pacientes fossem submetidos à ressecção com intenção curativa, estatisticamente significante. Também ocorreu um aumento na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, na população tratada com cetuximabe, quando avaliada a população por intenção de tratar (ITT). No entanto quando considerados apenas os pacientes submetidos à cirurgia, que alcançaram a ressecção R0, 18 pacientes no grupo A e 5 pacientes no grupo B, para os mesmos desfechos, não houve significância estatística entre os grupos. Ademais, 12 dos 18 pacientes tratados, apresentaram recidivas.

Foi apresentada uma avaliação de custo-efetividade da adição de cetuximabe à quimioterapia em pacientes com CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado, em primeira linha de tratamento que apresentou RCEI de R\$ 56.750 por ano de vida ganho quando comparado à quimioterapia isolada. O demandante propõe a criação de uma APAC exclusiva para estes pacientes, com duração de 6 meses.

A análise de impacto orçamentário estimou um valor acumulado adicional, superior a R\$ 326 milhões em cinco anos após a incorporação de cetuximabe. Foi realizada análise de sensibilidade que avaliou diferentes cenários de *market share* para a incorporação de cetuximabe. De um cenário conservador, onde a tecnologia seria utilizada por 50% dos pacientes em tratamento, em 5 anos, à um cenário extremo incluindo 100% dos pacientes, o valor adicional do impacto orçamentário pode variar de R\$ 153 milhões a R\$ 491 milhões em cinco anos.

O horizonte tecnológico apresenta grande número de tecnologias que vem sendo estudadas para o tratamento do câncer colorretal, com diferentes mecanismos de ação e diferentes vias de administração, inclusive oral.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC esclareceu a dinâmica do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do câncer de cólon e reto não inviabiliza o uso do medicamento cetuximabe por pacientes no âmbito do SUS. O esquema de tratamento deve



ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRm.

Não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do cetuximabe em associação com os esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do câncer colorretal metastático *RAS* selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha de tratamento.

A CONITEC em sua 59ª reunião ordinária realizada nos dias 30 e 31 de agosto de 2017, recomendou preliminarmente a não incorporação do cetuximabe para pacientes com CCRm *RAS* selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha de tratamento.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

9. REFERÊNCIAS

1. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Cancer colorretal. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/tratamento>
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer do Cólon e Reto. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p. Portaria SAS/MS nº 958 de 26 de setembro de 2014; Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.
http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal_26092014.pdf
3. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016 - Incidência de câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 124 p.
4. Araujo SE, Alves PR, Habr-Gama A. Role of colonoscopy in colorectal cancer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2001;56(1):25–35.
5. Monteiro EP, Salem JB, Taglietti EM, Albuquerque IC, Formiga GJS. Neoplasia colorretal até 40 anos - experiência em cinco anos. Rev Bras Coloproctol. 2006;26(2):156–61.
6. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence R a, Heatley M, Moorehead RJ, et al. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. Ann R Coll Surg Engl. 1994;76(1):59–64.
7. Farhoud S, Bromberg SH, Barreto E, Godoy A. Variáveis clínicas e macroscópicas que influenciam o prognóstico do carcinoma colorretal. Arq Gastroenterol. 2002;39(3):163–72.
8. National Cancer Institute (NCI). SEER stat fact sheets: colon and rectum cancer [Internet]. 2012. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>



9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
10. Sheth KR, Clary BM. Management of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Clinics Colon Rectal Surg.* 2005;18(3):215–23.
11. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol.* 2016;27(2):267–74.
12. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(5):374–87.
13. Borner M. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer - too good to be true? *Ann Oncol.* 1999;10:623–6.
14. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575–80.
15. World Gastroenterology Organisation (WGO), International Digestive Cancer Alliance (IDCA). WGO Practice Guidelines: triagem do câncer colorretal. 2007.
16. Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag care Pharm.* 2007;13(Suppl. 6 C):S5–18.
17. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, et al. Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):12153–68.
18. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1704-13.
19. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(10):1243–52.
20. Fang CB. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;1(4):127–9.
21. Almeida F, Araujo S, Santos F, Franco C, Santos V, Nahas. Review colorectal cancer screening. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo.* 2000;55(1):35–42.
22. Cordeiro F, Yamaguchi NH, Habr-Gama A, Cutait R, Reinan RJ, Abramoff R, et al. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. São Paulo: AMB/CFM, 2001. 12p
23. Levin B. Colorectal cancer [Internet]. *ACP Medicine.* 2006. p. 1–16. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/5293/cancer_colorretal_-_bernard_levin.htm
24. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18(37):5171–80.
25. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1349-55.



26. Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*. 2011 Mar;16(3):646-55.
27. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.
28. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
29. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
30. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2010 Nov;12(11):1075-83.
31. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2011;13(9):e252-65.
32. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1931-8.
33. Ye LC, Wei Y, Zhu DX, Chen T, Xu J. Impact of early tumor shrinkage on clinical outcome in wild-type-KRAS colorectal liver metastases treated with cetuximab. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):674-9.
34. Ji JH, Park SH, Lee J, Kim TW, Hong YS, Kim KP, et al. Prospective phase II study of neoadjuvant FOLFOX6 plus cetuximab in patients with colorectal cancer and unresectable liver-only metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(1):223-30.
35. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>
36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de mortalidade [Internet]. 2012. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2012/>
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
38. Merck S.A. Erbitux (cetuximabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2014. p. 1-20.
39. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*.



2007;25(29):4575–80.

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1 - Estratégias de busca realizada pelo demandante da solicitação.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + ECR)

(((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers"))) AND ("secondary" [Subheading] OR "Metastatic" OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Metastases, Neoplasm" OR "Neoplasm Metastases" OR "Metastasis" OR "Metastases" OR "Metastasis, Neoplasm")) AND ("cetuximab" [Supplementary Concept] OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR "C225" OR "Erbixux")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultado: 697 títulos

▪ ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA

((("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers"))) AND ("secondary" [Subheading] OR "Metastatic" OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Metastases, Neoplasm" OR "Neoplasm Metastases" OR "Metastasis" OR "Metastases" OR "Metastasis, Neoplasm")) AND ("cetuximab" [Supplementary Concept] OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR "C225" OR "Erbixux") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 47 títulos

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES



("Colorectal neoplasms" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Neoplasias colorretais") AND ("cetuximab" OR "Erbitux")

Resultado: 6 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Colorectal neoplasms" OR "Neoplasias Colorrectales" OR "Neoplasias colorretais") AND ("cetuximab" OR "Erbitux") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Colorectal Neoplasms) AND (Metastatic OR Metastasis)) AND (cetuximab OR erbitux)

Resultados: 45 títulos

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(("colorectal cancer") and ("cetuximab" OR "erbitux"))

Resultados: 17 revisões completas



10.2. Anexo 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança, do demandante da solicitação.

