

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM Juiz de Direito Dr Francisco Lacerda Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50098207720238130433

**CÂMARA/VARA:** Segunda Vara Empresarial e de Fazenda Pública

**COMARCA:** Montes Claros

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** A. C. S.

**IDADE:** 63 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento CETUXIMABE, 400MG/M<sup>2</sup> na primeira dose (644/MG) e 500MG/M<sup>2</sup> a cada 15 dias a partir da segunda dose em diante (800MG/MG)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C20

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Cancer de reto

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRM 42.381

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003678

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:** Tratamento com o medicamento CETUXIMABE, 400MG/M<sup>2</sup> na primeira dose (644/MG) e 500MG/M<sup>2</sup> a cada 15 dias a partir da segunda dose em diante (800MG) - ENDOVENOSO.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico, 09/03/2023, trata-se de ACS, **63 anos**, apresentando **câncer de reto metastático para pulmões, RAS selvagem**. Submetido a **QT/RT neoadjuvante** em 02/2017 seguido de **cirurgia de amputação do reto** em 19/06/17 e **QT adjuvante com FLOX** até 01/2018. Posteriormente realizou **2 linhas de QT paliativa, QT paliativa de 1ª linha com FLOX** de 04/2020 a 12/2020, **QT de manutenção com Capecitabina** de 12/2020 a 05/2020 e **QT de 2ª linha**

com IFL de 05/2021 a 05/2022, apresentando progressão da doença com aumento das lesões pulmonares e do marcador tumoral (CEA). Necessita cetuximabe, 400mg/m<sup>2</sup> na primeira dose (644mg) e 500mg/m<sup>2</sup> a cada 15 dias a partir da segunda dose em diante (800mg) endovenoso, por tempo indeterminado, até progressão da doença para aumentar sobrevida livre de progressão da doença.

O câncer colorretal (CCR) é uma nomenclatura que designa o câncer que acomete o intestino grosso (o cólon e o reto), incluindo o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal, a despeito das diferenças nas características epidemiológicas e biológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e de canal anal. É um dos tumores mais comum do trato digestivo, e geralmente é mais frequente após a sexta década de vida, ocorrendo em até 90% de todos os casos, em pacientes com idade superior a 50 anos.

Derivam na grande maioria dos casos de pólipos adenomatosos, neoplasias benignas do trato gastrointestinal, que sofre malignização com o tempo, sob influência de fatores genéticos e ambientais. Em sua gênese além dos fatores ambientais, condições hereditárias como polipose adenomatosa familiar, CCR hereditário sem polipose denominado síndrome de Lynch, síndrome do carcinoma colorretal hereditário, polipose juvenil familiar, síndrome do adenoma plano e síndrome de Peutz-Jeghers; e processos inflamatórios também estão envolvidos. Assim pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de Crohn, e colite ulcerativa têm risco estimado aumentado de desenvolver CCR, do que a população geral sendo este maior na colite risco 40% a mais, após 25 anos de doença.

Até 85% dos CCR 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. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas

(DDT) do Câncer de Cólon e Reto do Ministério da Saúde, seu diagnóstico é determinado por meio do exame histopatológico de biópsia tumoral obtida por colonoscopia ou por peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico. O exame radiológico contrastado do cólon, conhecido como enema opaco, deve ser reservado para quando existe contra-indicação ou não há acesso à colonoscopia. **Metástases intra-abdominais e pélvicas** devem ser **investigadas** por exame ultrassonográfico (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), e **pulmonares** por radiografia simples de tórax ou TC, a critério médico. Na suspeita clínica de câncer retal é mandatório o exame proctológico, com retossigmoidoscopia visando a identificação do local da lesão e obtenção de biópsia para exame histopatológico. Para casos confirmados da doença, o US endorretal deve ser realizado, quando possível, para avaliação de infiltração e extensão do tumor de reto. A TC por emissão de pósitrons (PET-CT) é indicada para detecção de metástase, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

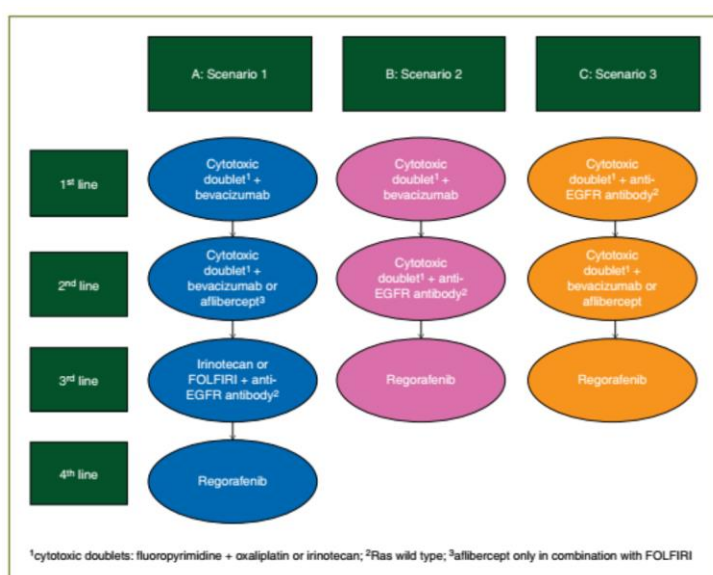
O CCR tem relação com o gene RAS que regula função no crescimento e regulação celular afetando diversas funções celulares, como proliferação celular, apoptose, migração e diferenciação. O principal proto-oncogene encontrado no CCR é a isoforma KRAS e a NRAS. Os métodos de teste de mutação do gene RAS, não são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Baseiam-se principalmente em reação em cadeia da polimerase (PCR), análise de alta resolução da curva de desnaturação do DNA, sistema de mutação de amplificação refratária e análise de polimorfismo de fragmentos de restrição do DNA genômico e ajudam no direcionamento do tratamento.

O CCR 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. A classificação TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e

American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de **estadiamento mais comum aceito para estadiar cancer. O estadiamento é ferramenta potente** para direcionar o **tratamento e avaliar o prognóstico dos pacientes**. Assim considera-se que nos seus **estágios iniciais, sem comprometimento de outros órgãos, o CCR apresenta bom prognóstico**, com **sobrevida em 5 anos de 65,1%** segundo o National Cancer Institute. Na **doença localizada com tumor confinado ao sítio primário (39% dos casos)**, a **sobrevida** relativa estimada é **de 91%, 44 a 83%** dependendo do **acometimento linfonodal, estágio III**. Em **21% dos casos a doença é metastática (m)**, considerado **estágio IVA ou IVB**, a **sobrevida cai para 8-13,5%**. O **local mais comum de metástases é o fígado**, que **chega a representar o único sítio de metástase em 20-35% dos casos**, já que a principal drenagem local se faz pela circulação porto-hepática. Estima-se que as metástases hepáticas afetem a cada ano quase metade dos 1,4 milhões de pacientes com CCR em todo mundo, sendo responsável por dois terços das mortes nesses pacientes, com sobrevida média sem tratamento de 5 a 12 meses.

O **tratamento padrão para o câncer de cólon localizado é a ressecção cirúrgica (via aberta ou laparoscópica) do tumor primário e linfonodo regionais, assim como para o câncer de reto é a ressecção cirúrgica do tumor primário**. 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**. A **terapia alvo tem sido usadas nesses pacientes com metástases**, com base na presença de mutações do gene RAS, já que aproximadamente 44% dos CCRm apresentam essas mutações. De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica do inglês European Society for Medical Oncology (ESMO), **o tratamento sistemático do CCR metastático pode ser realizado com: agentes citotóxicos (oxaliplatina, fluoropirimidinas,**

leucovorin, irinotecano); **agentes biológicos: anti-VEGF** (afibercepte, bevacizumabe,), **anti-EGFR** (panitumumabe, cetuximabe,) e **inibidores multiquinases** (regorafenibe). **O uso destas medicações é condicionado às características individuais do cuidado dedicado ao paciente, sendo de grande importância o conceito de cuidado contínuo na escolha da estratégica de um regime ou a sequência nas diferentes linhas.** Tem sido demonstrado que quando um número maior dos pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também possa ser extrapolado aos agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos e o uso de citotóxicos concomitante a agentes biológicos tem sido instituído como opção de primeira linha. **A escolha de um dos cenários dependerá da caracterização molecular do tumor, do objetivo do tratamento, da toxicidade dos agentes, do conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e das expectativas do paciente.** Por exemplo, as mutações em RAS foram associadas a diminuição nas taxas de resposta de determinados tratamento, assim o status mutacional de RAS é fator crítico no uso de terapias alvo. O quadro abaixo **elucida as opções de tratamento para cada cenário.**



**O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular**

**do receptor do fator de crescimento epidérmico (Epitelial Growth Factor Receptor - EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do 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 com falha da terapia convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. indicado para o tratamento. Também é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em combinação com radioterapia para doença localmente avançada de pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia e em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática. É importante destacar que, **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. Os membros da CONITEC presentes em sua 61a reunião ordinária, no dia 09 de novembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o cetuximabe para o tratamento do CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.** Foram discutidos dados sobre as evidências que avaliam taxa de resposta ao tratamento e ressecabilidade do CCRm restrito ao fígado que demonstraram escassa evidência de benefício do tratamento de pacientes com CCRm RAS selvagem, com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico tradicional. Trata-se de dados de eficácia e segurança provenientes de um ECR de fase II, unicêntrico e de baixa qualidade metodológica. **Apesar de haver correlação, o cetuximabe não se mostrou superior ao tratamento já disponível, mesmo em evidências adicionais. Estudo de fase II OPUS avaliou a adição de cetuximabe ao FOLFOX, evidenciando aumento na taxa de resposta (61% versus 37%;**

$p=0,011$ ), discreto aumento na sobrevida livre de progressão e sem ganho na sobrevida global. Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de sobrevida global mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% versus 64%;  $p = 0,049$ ) com a adição do cetuximabe a oxaliplatina. Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com sobrevida global semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses. O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado no estudo de fase III, Crystal. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o cetuximabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a sobrevida livre de progressão (evidência de moderada a alta qualidade), sobrevida global (evidência de alta qualidade) e taxa de resposta tumoral (evidência de moderada a alta qualidade) mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCR metastático de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que pessoas com mutações no KRAS não podem beneficiar destes medicamentos (mutante KRAS), mas os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam. Também sugerem que pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas, ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS (conhecido como 'tipo selvagem estendido RAS'). Também as pesquisas mostraram que o aumento da sobrevida livre de progressão de doença e global refletem aumento de meses das mesmas de 2,3 a 24,4 meses, que significam ganho real em relação ao tratamento proposto pelo SUS de 6 a 9 meses.

O SUS disponibiliza cirurgia, radio e quimioterapia baseado em 5-fluorouracil e leucovorin (5-fluorouracil (5-FU) infusional, leucovorin e oxaliplatina – FOLFOX ou irinotecano – FOLFIRI). A DDT descreve a

utilização da **quimioterapia adjuvante nos estágios III e no estágio II do CCR**, a critério médico, **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), e relata que não se encontra definido o papel da quimioterapia com terapia alvo usando bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do CCR. As opções terapêuticas disponíveis para o CCR com recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica são: radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática; quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica; ressecção cirúrgica para lesões hepáticas ou pulmonares.** 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. Não há definição quanto ao papel da quimioterapia com oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe previamente à cirurgia. **A utilização do cetuximabe, associado à quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, é apontado na DDT para pacientes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, para permitir a ressecção cirúrgica, porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos.** 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).** Ainda, segundo o PCDT de Câncer de cólon, o uso de quimioterapia paliativa contendo **cetuximabe** ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Há



**limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nesses pacientes.**

É importante destacar que **pacientes com doença crônicas com possibilidade de avanço todas as opções terapêuticas devem ser ofertadas ao paciente, conforme o estagio na mesma. Nos casos de doença não responsiva a tratamento que possibilite a cura, como no CCR avançado em estágio IV, é importante segundo a OMS, ofertar cuidados paliativos, Tais cuidados estão centrados no paciente e sua família, visando uma modificação de abordagem terapêutica que promova a qualidade de vida do pacientes e de seus familiares, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento, com a identificação precoce e tratamento da dor e problemas de natureza física, psicossocial e espiritual. O SUS disponibiliza tais cuidados por meio do Programa Melhor em Casa e a Saúde Suplementar por meio de serviços de atenção domiciliar. Além disto no SUS as Unidades/Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia são hospitais credenciados, públicos ou filantrópicos, com recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral ao paciente portador de câncer, o que inclui o fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento desses pacientes. Assim, cabe a este centro/unidade habilitado à prestar assistência oncológica pelo SUS, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos, a responsabilidade pelo fornecimento do melhor tratamento ao paciente podendo optar pela medicação adequada, sendo responsável pelo fornecimento do medicamento antineoplásico. Desta forma, a despeito do tratamento com cetuximabe no SUS apesar do ter um custo de tratamento superior as demais opções existentes, pode ainda assim ser usado, pois:**

- **o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial;**

- valor de reembolso pelo SUS, será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRma dinâmica do tratamento oncológico;
- há situações onde o recurso transferido pelo sistema APAC é suficiente para cobrir o tratamento;
- pelo procedimento APAC de tratamento com cetuximabe do CCR por pacientes no âmbito do SUS não está inviabilizado;
- assim pode ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem, dentro da dinâmica do tratamento oncológico.

**Conclusão:** trata-se de paciente 63 anos, apresentando câncer de reto metastático para pulmões, RAS selvagem. Submetido a QT/RT neoadjuvante em 02/2017 seguido de cirurgia de amputação do reto em 19/06/17 e QT adjuvante com FLOX até 01/2018. Posteriormente realizou 2 linhas de QT paliativa, QT paliativa de 1ª linha com FLOX de 04/2020 a 12/2020, QT de manutenção com Capecitabina de 12/2020 a 05/2020 e QT de 2ª linha com IFL de 05/2021 a 05/2022, apresentando progressão da doença com aumento das lesões pulmonares e do marcador tumoral (CEA). Necessita cetuximabe, 400mg/m<sup>2</sup> na primeira dose (644mg) e 500mg/m<sup>2</sup> a cada 15 dias a partir da segunda dose em diante (800mg) endovenoso, por tempo indeterminado, até progressão da doença para aumentar sobrevida livre de progressão da doença.

O CCR é um dos tumores mais comum do trato digestivo, sendo diagnosticado tardiamente, quando já há disseminação da doença, em 85% dos pacientes. O fígado local mais comum de metástases dos pacientes. O prognóstico na doença avançada é a cirurgia do tumor primário e linfonodo regionais. A radioterapia associada ou não à quimioterapia é utilizada para diminuir a possibilidade de retorno tumoral e a quimioterapia indicada na doença avançada. O uso de

quimioterápicos está condicionado à caracterização molecular do tumor, objetivo do tratamento, toxicidade dos agentes, conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e as expectativas do paciente.

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), bloqueando desta forma a regulação do crescimento e da proliferação celular, atuando como antineoplásico. **Tem indicação segundo a Anvisa para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do 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 com falha da terapia convencional de oxaliplatina e irinotecano, ou intolerantes ao irinotecano. indicado para o tratamento. É importante destacar que, **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.** Os membros da CONITEC presentes em sua 61a reunião ordinária, no dia 09 de novembro de 2017, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o cetuximabe para o tratamento do CCRm RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Foram discutidos dados sobre as evidências que avaliam taxa de resposta ao tratamento e ressecabilidade do CCRm restrito ao fígado que demonstraram escassa evidência de benefício do tratamento de pacientes com CCRm RAS selvagem, com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico tradicional. Trata-se de dados de eficácia e segurança provenientes de um ECR de fase II, unicêntrico e de baixa qualidade metodológica. **Apesar de haver correlação, o cetuximabe não se mostrou superior ao tratamento já disponível, mesmo em evidências adicionais. Estudo de fase II OPUS avaliou a adição de cetuximabe ao FOLFOX, evidenciando aumento na taxa de resposta (61% versus 37%;**

$p=0,011$ ), discreto aumento na sobrevida livre de progressão e sem ganho na sobrevida global. Estudo de fase III MRC Coin não demonstrou ganho de sobrevida global mas sim um discreto incremento na taxa de resposta (57% versus 64%;  $p = 0,049$ ) com a adição do cetuximabe a oxaliplatina. Embora o estudo de fase III NORDIC VII não tenha demonstrado nenhuma vantagem da associação de cetuximabe ao esquema FLOX, o estudo fase III CALGB 80405 comparou FOLFOX/FOLFIRI com cetuximabe ou bevacizumabe, com sobrevida global semelhante entre os grupos, em torno de 29 meses. O benefício da adição do cetuximabe ao FOLFIRI foi demonstrado no estudo de fase III, Crystal. Estudos da Cochrane mostram que a adição de EGFR como o cetuximabe à quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte melhora a sobrevida livre de progressão (evidência de moderada a alta qualidade), sobrevida global (evidência de alta qualidade) e taxa de resposta tumoral (evidência de moderada a alta qualidade) mas pode aumentar a toxicidade em pessoas com CCR metastático de tipo selvagem KRAS exon 2 tipo selvagem ou estendido RAS (evidência de qualidade moderada). A pesquisa mostrou que pessoas com mutações no KRAS não podem beneficiar destes medicamentos (mutante KRAS), mas os que não têm mutações (tipo selvagem KRAS) beneficiam. Também sugerem que pessoas com mutações em outro gene relacionado (NRAS) podem não se beneficiar dessas drogas, ou seja, os pacientes não precisam ter nenhuma mutação em KRAS ou NRAS. Também as pesquisas mostraram que o aumento da sobrevida livre de progressão de doença e global refletem aumento de meses das mesmas de 2,3 a 24,4 meses, que significam ganho real em relação ao tratamento proposto pelo SUS de 6 a 9 meses.

Deve ser enfatizado, que na fase avançada da doença, como descrito neste caso, os pacientes têm prognóstico bastante reservado e os tratamentos devem procurar aumento em sua qualidade de vida, conforme definido pela OMS. O uso deste tratamento com cetuximabe

como 3ª linha representa resultado de sobrevida, pouco significativo, de meses, ainda assim sem possibilidade de cura e as custas de efeito colateral e a um alto custo econômico em relação aos melhores cuidados paliativos disponíveis tanto no SUS por meio do Programa Melhor em Casa e na Saúde Suplementar. Mas ainda assim pela organização da atenção oncológica no SUS, as Unidades/Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia são responsáveis por ofertar o melhor tratamento aos pacientes, podendo optar pela medicação adequada, sendo responsável pelo seu fornecimento do medicamento antineoplásico como o Cetuximabe, mesmo que tenha um custo superior as demais opções existentes, já que o:

- esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial;
- valor de reembolso pelo SUS, será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CCRma dinâmica do tratamento oncológico;
- há situações onde o recurso transferido pelo sistema APAC é suficiente para cobrir o tratamento;
- pelo procedimento APAC de tratamento com cetuximabe do CCR por pacientes no âmbito do SUS não está inviabilizado;

podendo ser usada, dentro do procedimento APAC de tratamento do CCR, se assim o médico e o paciente definirem, dentro da dinâmica do tratamento oncológico, já que o valor de ressarcimento oferecido atualmente para o tratamento da doença é capaz de permitir a inclusão do cetuximabe nos casos em que houver indicação de seu uso.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1- Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT,

Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017, Issue 6. Art. No.: CD007047. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007047.pub2/media/CDSR/CD007047/CD007047.pdf>.

2- Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 958, de 26 de Setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Colorretal\\_\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf)

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 324 Janeiro/2018. 68p. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. Brasília, Janeiro de 2018. 68p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Cetuximabe\\_CAColorretal\\_Metastatico.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf).

4. Silvinato A, Pedreira IS, dos Reis JCB, Marcondes JGZ, Bernardo WM. Associação Médica Brasileira. Diretrizes AMB 2016. Câncer colorretal metastático: tratamento com Panitumumabe. São Paulo, 2016. 48p. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_DIRETRIZES/C%3%82NCER\\_COLORRETAL\\_META%3%81TICO\\_tratamento\\_com\\_Panitumumabe\\_autores\(1\)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_DIRETRIZES/C%3%82NCER_COLORRETAL_META%3%81TICO_tratamento_com_Panitumumabe_autores(1)/O%20Meu%20Ca%C3%A1logo/files/assets/common/downloads/publication.pdf).

5. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Síntese de Evidências SE 14/2016. Regorafenibe no tratamento do câncer de cólon metastático. Belo Horizonte, 2016. 19p. Disponível em: [http://www.ccates.org.br/content/\\_pdf/PUB\\_1492434949.pdf](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434949.pdf).

6. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretriz da SBOC de 2020 para Câncer avançado colorretal. Disponível em

[https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes\\_SBOC\\_2020\\_-\\_C%C3%B3lon\\_avan%C3%A7ado.pdf](https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_C%C3%B3lon_avan%C3%A7ado.pdf).

7. Bayer. Regorafenibe Stivarga®. Bula Anvisa. Disponível em: [https://m.pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico\\_geral/Stivarga.pdf9](https://m.pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Stivarga.pdf9).

8. Aljubran A, Elshenawy MA, Kandil M, Zahir MN, Shaheen A, Gad A, Alshaer O, Alzahrani A, Eldali A, Bazarbashi S. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-institutional Retrospective Study patients. **Clinical Medicine Insights: Oncology**. 2019;131-6. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354297/pdf/10.1177\\_1179554918825447.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354297/pdf/10.1177_1179554918825447.pdf).

9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Miner L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D, DrMed for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**. 2013;381(9863):303-12. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61900-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61900-X/fulltext).

10. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW, CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 2015;16(6):619-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981818/>

11. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, Barone C, Ychou M, Peeters M, Brenner B, Hofheinz RD, Maiello E, André T, Spallanzani A, Garcia-Carbonero R, Arriaga YE, Verma U, Grothey A, Kappeler C, Miriyala A, Kalmus J, Falcone A, Zaniboni A. Regorafenib for

patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. **Oncologist.** 2019;24(2):185- 92. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369948/pdf/onco12692.pdf>.

12. Ducreux M, Ptersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, Groot JW, Wang JY, Paredes BG, Dochy E, Fiala-Buskies S, Cervantes A, O'Connor JM, Falcone A on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. **Eur J Cancer.** 2019;123:146-54. Disponível em: <https://www.ejancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2819%2930737-3>.

13. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, Regenbogen SE, Blanco AM, Bray T, Cooper G, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Grady W, Hall MJ, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Klapman JB, Larson DW, Lazenby AJ, Llor X, Lynch PM, Mikkelsen J, Ness RM, Slavin TP, Sugandha S, Weiss JM, Dwyer MA, Ogba N. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. **Natl Compr Canc Netw.** 2018;16(8):939-49. Disponível em: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/8/article-p939.xml?ArticleBodyColorStyles=full%20.html>.

14. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saude Suplementar - ANS. ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE. UAT 236. Ciclo 2019/2020. Disponível em: [https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re\\_236\\_regorafenibe\\_ca\\_colorretal.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp81/medicamentos/re_236_regorafenibe_ca_colorretal.pdf)

#### **V - DATA:**

06/06/2023 NATJUS - TJMG