NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NatJus

NOTA TÉCNICA

CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICCO RAS SELVAGEM APÓS DUAS LINHAS DE QUIMIOTERAPIA /CETUXIMABE OU PANITUMUMABE

PROCESSO: 0702760-78.2025.8.07.0018

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: V.M.O.M.

1.2. Data de nascimento: 15/04/1960

1.3. Sexo: feminino

1.4. Diagnóstico: CID10: C18 - Câncer de cólon metastático

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados: Não constam resultados de exames acostados aos autos, mas constam relatados vários resultados que confirmam o quadro clínico descrito.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatórios médicos e cópia de prontuários acostados aos autos subscritos pela oncologista Jéssica Monteiro Vasconcellos – CRM/DF 23559 e pela oncologista Adriana Castelo Caracas de Moura – CRM/DF 15661 (ID. 229909866, ID. 229909868, ID. 229909869, ID. 229909870 e ID. 229909877), a autora, 64 anos, foi diagnosticada com neoplasia maligna do cólon, apresentando metástases hepáticas, ósseas e pulmonares. Possui como comorbidades artrite reumatoide e tireoidite de Hashimoto. Descrevem que,

inicialmente, foi submetida ao protocolo FOLFOX (fluoracil, leucovorin e oxaliplatina) entre 04/09/2023 e 04/03/2024, tendo a oxaliplatina sido suspensa a partir do 14º ciclo devido à toxicidade. O tratamento foi mantido apenas com fluoracil e leucovorin até o 16º ciclo (03/06/2024), quando foi completamente suspenso por toxicidade. Em seguida, utilizou o protocolo FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano), porém houve falha terapêutica, com progressão hepática e óssea após oito ciclos. Atualmente, encontra-se em reexposição ao protocolo FOLFOXIRI (leucovorina, fluorouracil, oxaliplatina e irinotecano), porém com baixa expectativa de resposta, dado o histórico de falha anterior com esse esquema. Os tratamentos cirúrgico e radioterápico foram descartados por se tratar de doença metastática. Também não foram utilizados os medicamentos mitomicina C, bevacizumabe, regorafenibe ou mesilato de imatinibe, por apresentarem contraindicações, menor eficácia, ausência de indicação clínica ou não estarem disponíveis para a condição da paciente. Diante do quadro, indicam tratamento com cetuximabe ou panitumumabe.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Panitumumabe ou Cetuximabe

2.3. Via de administração: Endovenosa

2.4. Posologia: Cetuximabe 500mg/m² - (800 mg) a cada 2 semanas. Panitumumabe EV 6mg/Kg de peso corporal (342 mg) a cada duas semanas.

2.5. Registro na ANVISA? Sim, ambos.

2.6. Situação do registro: Ativo, ambos.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

2.8. Oncológico? Sim

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS? Não

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Quimioterapia, cirurgia, radioterapia

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar: Não há.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Descrição da tecnologia	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
Cetuximabe	Merck	Erbitux®	1 frasco de 100 mg/20ml (5 mg/ml)	R$979,67
Panitumumabe	Amgen Brasil	Vectibix®	1 frasco de 100 mg/5ml (20 mg/ml)	R$1.630,02

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

Estimativa de custo anual de tratamento:

- Cetuximabe: 48 ampolas de 500 mg equivalem a 240 frascos de 100 mg. Custo estimado: 240 x R$979,67 = R$235.120,80
- Panitumumabe: 168 ampolas de 100 mg. Custo estimado: 168 x R$1.630,02 = R$273.843,36

2.14. Fonte de custo da tecnologia: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, atualizada em 07/03/2025, disponível no portal da ANVISA.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1 Sobre os principais desfechos que devem ser avaliados nos estudos clínicos em oncologia para definir a eficácia de um novo tratamento

A sobrevida global (SG) é o tempo que o paciente permanece vivo após o diagnóstico da doença ou após o início do seu tratamento.

A sobrevida livre de doença (SLD) é o tempo que o paciente permanece vivo e sem sinais de recidiva da sua enfermidade após o início de uma terapia com finalidade curativa.

A sobrevida livre de progressão (SLP) é o tempo que o paciente permanece vivo e com seu câncer controlado (não progredindo) após início de uma terapia com finalidade não curativa.

O tempo até progressão é o tempo desde o início de tratamento até a progressão objetiva do tumor. A taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes que apresentaram algum grau de diminuição do tumor com a terapia estudada.

Medidas de qualidade de vida (HRQoL: *Heath-related quality of life*) que refletem a melhora nos sintomas também podem ser usadas como desfechos em oncologia.

ESCALA ECOG: A escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), também conhecida como escala de performance status, é amplamente utilizada na oncologia para avaliar a capacidade funcional e o estado geral dos pacientes com câncer. Ela classifica os pacientes em uma escala de 0 a 5, na qual 0 representa um paciente totalmente ativo e sem limitações físicas, e 5 indica óbito. Quanto maior o valor da escala, maior é a limitação das atividades diárias e o comprometimento funcional. Essa avaliação ajuda os médicos a definir

estratégias terapêuticas adequadas, estimar prognósticos e determinar a elegibilidade do paciente para determinados tratamentos oncológicos.

3.2. Sobre o tratamento do câncer colorretal avançado

O câncer colorretal é comum e potencialmente curável quando diagnosticado precocemente. A maioria (85%) são adenocarcinomas originados de pólipos adenomatosos, associados a mutações nos genes KRAS, NRAS, BRAF e perda de função de genes supressores tumorais.

Para a maioria dos pacientes com câncer colorretal metastático, o tratamento será paliativo e não curativo, e os objetivos da terapia são retardar a progressão do tumor, prolongando a sobrevida global do paciente, e manter a qualidade de vida pelo maior tempo possível. O tratamento inicial envolve ressecção cirúrgica e, em casos de estágio III, quimioterapia adjuvante. Em doença metastática inoperável, o tratamento é paliativo, visando controle da doença e qualidade de vida. Os regimes de quimioterapia mais usados são FOLFOX e FOLFIRI. A capecitabina é uma opção oral equivalente ao 5-FU.

Segundo o PCDT do câncer colorretal, de 2014, *"a quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital."*

A seleção adequada de pacientes com base em testes moleculares é essencial para otimizar os resultados com cetuximabe. As diretrizes brasileiras de 2024 atualizam e reforçam a importância de considerar a lateralidade tumoral, perfil

molecular e condições clínicas para a melhor escolha terapêutica. Apesar do custo elevado e efeitos adversos, há benefício clínico documentado em subgrupos responsivos.

3.3. Sobre o tratamento com os inibidores de EGFR cetuximabe e panitumumabe

O uso de inibidores de EFGR é justificado em pacientes com câncer colorretal metastático, RAS selvagem, com tumor no cólon esquerdo, em bom estado funcional e após avaliação multidisciplinar. Seu uso é respaldado tanto em primeira linha — associado a quimioterapia — quanto em terceira ou quarta linha, isoladamente ou com irinotecano, em casos previamente tratados com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, conforme diretrizes da SBOC 2024, NCCN 2025 e ESMO 2022. Todas reforçam a relevância do perfil molecular e da localização tumoral na seleção do tratamento com anti-EGFR.

Cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), bloqueando sua ativação e impedindo a sinalização celular via cascata RAS/RAF/MEK/ERK. Esse bloqueio inibe a proliferação celular tumoral. Para que o tratamento com cetuximabe seja eficaz, é essencial a ausência de mutações nos genes KRAS, NRAS e BRAF. Tais mutações levam à ativação constitutiva da via *downstream* do EGFR, tornando a inibição ineficaz. Estudos também sugerem que mutações em PIK3CA podem estar associadas à resistência.

3.4. Evidências científicas disponíveis até o momento

CRYSTAL Study (Van Cutsem et al., 2009; 2011)
Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e aberto. Comparou FOLFIRI isolado com FOLFIRI associado a Cetuximabe em 1198 pacientes com câncer

colorretal metastático, KRAS selvagem. Resultados mostraram melhora na SLP (8,9 vs. 8 meses) e maior taxa de resposta (57% vs. 40%), embora sem diferença significativa na sobrevida global (SG: 23,5 vs. 20 meses).

VOLFI Study (Modest et al., 2019)

Estudo de fase II, aberto e randomizado, com 96 pacientes com mCRC RAS selvagem. Comparou FOLFOXIRI isolado com FOLFOXIRI + Panitumumabe como primeira linha. O grupo Panitumumabe apresentou maior taxa de resposta objetiva (85% vs. 54%) e maior taxa de ressecabilidade, sem diferença estatística significativa em SLP ou SG.

EPIC Trial (Sobrero et al., 2008)

Estudo de fase III, multicêntrico e randomizado, com 1298 pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratados com oxaliplatina e fluoropirimidina. Avaliou Cetuximabe + irinotecano vs. irinotecano isolado. SLP: 4,0 vs. 2,6 meses; taxa de resposta: 16% vs. 4%; houve melhora na qualidade de vida com Cetuximabe.

GONO Study (Fornaro et al., 2013)

Estudo de fase II, de braço único, multicêntrico, conduzido pelo grupo GONO com 37 pacientes RAS e BRAF selvagem. Panitumumabe + FOLFOXIRI foi usado como primeira linha. Resultados: ORR 89%, SLP 11,3 meses, ressecabilidade secundária 43%. Toxicidades grau 3–4 controláveis (neutropenia, diarreia, astenia).

ASPECCT Trial (Price et al., 2014)

Estudo de fase III, multicêntrico, aberto e randomizado. Envolveu 999 pacientes com mCRC KRAS exon 2 selvagem refratário a quimioterapia. Comparou Panitumumabe com Cetuximabe. SG: 10,4 vs. 10,0 meses (HR 0,97); SLP: 4,1 vs.

4,4 meses. Concluiu-se que Panitumumabe foi não inferior ao Cetuximabe com perfil de toxicidade semelhante.

LI et al. (2023)

Estudo retrospectivo com 232 pacientes com câncer colorretal metastático RAS/BRAF selvagem. Comparou FOLFOXIRI isolado vs. FOLFOXIRI + Cetuximabe. SG: 26,3 vs. 20,4 meses; SLP: 13,2 vs. 10,5 meses; ORR: 63,5% vs. 52,9%. Toxicidades comuns foram dermatológicas e gastrointestinais, consideradas manejáveis.

3.5 Diretrizes e Relevância Prática

Segundo a diretriz mais recente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC, 2024), o uso de anticorpos monoclonais anti-EGFR (Cetuximabe ou Panitumumabe) deve ser considerado para pacientes com tumores RAS selvagem e primário localizado no cólon esquerdo, com indicação preferencial em primeira linha, em associação a quimioterapia baseada em FOLFIRI ou FOLFOX. A lateralidade do tumor é destacada como fator preditivo, com maior benefício observado em tumores do lado esquerdo.

Além disso, a diretriz de 2024 reconhece o benefício em SG da combinação de Cetuximabe com quimioterapia na doença irressecável em pacientes selecionados, reafirmando que o tratamento deve ser individualizado e baseado na avaliação multidisciplinar. Para pacientes em terceira ou quarta linha de tratamento, a diretriz recomenda considerar o uso de Cetuximabe (ou Panitumumabe) isoladamente ou em combinação com irinotecano, especialmente em casos com RAS selvagem e bom desempenho funcional, como opção após falha de linhas anteriores com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. As diretrizes da NCCN 2025 também respaldam essa conduta,

recomendando o uso de cetuximabe ou panitumumabe em combinação com irinotecano ou FOLFIRI em qualquer linha terapêutica para pacientes com tumores RAS/BRAF selvagem e localizados no cólon esquerdo, inclusive após falhas terapêuticas anteriores, destacando que o uso contínuo de terapia biológica é apropriado nos casos que mantiverem resposta favorável ao tratamento de conversão. A diretriz da ESMO 2022 (Cervantes et al., 2022) também concorda com essa abordagem, apontando que em pacientes com mCRC RAS selvagem e tumores à esquerda, anti-EGFR como cetuximabe pode ser utilizado em terceira linha, seja isoladamente ou em combinação com irinotecano, particularmente em pacientes com bom desempenho funcional, após falha de linhas prévias de quimioterapia com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Tratamento paliativo de neoplasia metastática, com aumento da sobrevida livre de progressão da doença e da sobrevida global.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

A CONITEC não analisou a incorporação dos inibidores de EFGR no contexto da autora: terceira linha após falha de resposta aos esquemas terapêuticos precconizados pelas principais diretrizes. Foi feita análise da incorporação dos anticorpos monoclonais direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico - Anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe) para tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (CCRm) irressecável (estágio IV), em associação à quimioterápicos no tratamento de primeira linha do câncer

colorretal metastático. Neste cenário, a decisão foi por não recomendar a incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE:

O uso de cetuximabe e panitumumabe no tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem é respaldado em diferentes contextos, com indicações que variam conforme a linha de tratamento:

NICE (Reino Unido) não recomenda rotineiramente panitumumabe ou cetuximabe como monoterapia em segunda ou terceira linha, mas permite continuidade do tratamento para pacientes que já estavam em uso e obtendo benefício. A agência reconhece que pacientes com KRAS selvagem são os que mais se beneficiam, mas aponta incertezas quanto ao custo-efetividade dessas tecnologias no contexto do tratamento após falha da quimioterapia de primeira linha.

CADTH (Canadá) recomenda o panitumumabe para reembolso, em combinação com quimioterapia, na primeira linha de tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS selvagem e tumores do lado esquerdo. A recomendação é baseada principalmente no estudo PARADIGM, com ganho de sobrevida global em relação ao bevacizumabe. Ressalta-se a necessidade de seleção adequada dos pacientes, com bom desempenho funcional e ausência de metástases cerebrais.

Scottish Medicines Consortium (SMC) recomenda o cetuximabe para uso restrito no NHS Escócia em pacientes com câncer colorretal metastático RAS selvagem, com expressão de EGFR. Está aprovado:

Em combinação com quimioterapia baseada em irinotecano (ex: FOLFIRI) na primeira linha; em combinação com FOLFOX na primeira linha; como monoterapia em terceira linha para pacientes que falharam aos esquemas com oxaliplatina e irinotecano e são intolerantes ao irinotecano.

7.AVALIAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE (CONITEC)

Não avaliado para o contexto da demandante. Considerado NÃO custo-efetivo como terapia de primeira linha.

8. CONCLUSÕES

8.1. Conclusão justificada:

Considerando que a autora é diagnosticada com câncer avançado, incurável e que o tratamento requerido não tem objetivo de cura, mas de aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão da doença;

Considerando que não consta de forma clara nos relatórios acostados aos autos qual a classificação da paciente segundo ECOG[1], sendo que tal informação é importante pois as principais diretrizes para tratamentos oncológicos consideram essa classificação em suas recomendações de tratamento;

Considerando que o uso de inibidores de EFGR, classe a qual pertencem os medicamentos requeridos) é justificado em pacientes com câncer colorretal metastático, RAS selvagem, em bom estado funcional. Seu uso é respaldado tanto em primeira linha — associado a quimioterapia — quanto em terceira ou quarta linha, conforme diretrizes da SBOC 2024, NCCN 2025 e ESMO 2022, detalhadas no item 3.5;

Considerando as evidências favoráveis ao uso dos inibidores de EFGR no cenário do câncer colorretal metastático, porém com aumentos em geral modestos em SG e SLP;

Considerando o posicionamento conflitante das agências internacionais;

Considerando que a CONITEC não avaliou os medicamentos requeridos no contexto da demandante (terceira linha), porém foi desfavorável ao seu uso em primeira linha;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, haja vista que o tratamento requerido pode beneficiar a autora no sentido de aumento de SG e SLP, porém é importante ressaltar que o tratamento é recomendado para pacientes classificados como ECOG 0 ou 1, e não consta a classificação da autora paciente. Cabe ainda ponderar o benefício modesto demonstrado nos estudos ante o custo do medicamento.

8.2. Há evidências científicas? Sim.

8.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451/95 traz a definição de urgência e emergência:

"Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato".

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica. O termo mais adequado para o caso é *time-sensitive* (sensível ao tempo). O termo foi cunhado pela *American Heart Association* e se relaciona àquelas situações em que o atraso maior que 1 a 6 semanas para o acesso ao tratamento/procedimento pode afetar negativamente os desfechos e levar a

danos ao paciente. A maior parte dos tratamentos/procedimentos oncológicos recaem nesta categoria.

9. Referências bibliográficas:

1. *VAN CUTSEM, E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine, v. 360, n. 14, p. 1408–1417, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.*
2. *VAN CUTSEM, E. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. Journal of Clinical Oncology, v. 29, n. 15, p. 2011–2019, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.*
3. *MODEST, D. P. et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). Journal of Clinical Oncology, v. 37, n. 35, p. 3401–3411, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.01340.*
4. *SOBRERO, A. F. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 26, n. 14, p. 2311–2319, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193.*
5. *FORNARO, L. et al. Chemotherapy plus panitumumab in unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a GONO single-arm phase II study. Clinical Colorectal Cancer, v. 12, n. 3, p. 151–158, 2013. DOI: 10.1016/j.clcc.2013.01.003.*
6. *PRICE, T. J. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority*

phase 3 study. The Lancet Oncology, v. 15, n. 6, p. 569–579, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70105-7.

7. *LI, L. et al. Efficacy of FOLFOXIRI plus cetuximab versus FOLFOXIRI alone in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective cohort study. Cancer Management and Research, v. 15, p. 333–344, 2023. DOI: 10.2147/CMAR.S403983.*
8. *SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. Diretrizes para o tratamento do câncer colorretal metastático. 2024. Disponível em: https://www.sboc.org.br/*
9. *NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer. Version 1.2025. Disponível em: https://www.nccn.org*
10. *CERVANTES, A. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v. 33, n. 7, p. 802–820, 2022. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.003.*

10. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 11/04/2024.