



NOTA TÉCNICA NÚMERO 237

Solicitante: Juiz Dra. Lia Sammia Souza
Moreira Vara 09ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0112663-
80.2019.8.06.0001

Data: 12/03/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-6
3. Eficácia do medicamento-----	6-7
4. Evidências científicas-----	7-9
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	9-10
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	10
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	10
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	10-11
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	11
10. Custo da medicação-----	12
11. Conclusões-----	12-14
12. Referências-----	14-16

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



1. Tema

Trata-se da paciente F. V. S, 58 anos, brasileira, aposentada, casada, RG 1384902-87, CPF: 702. 479.003-20 com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon desde 2012 (CID C 18) com metástase em retroperitônio, rim e pulmões (estadio clinico IV). Foi solicitada nos autos do processo a medicação cetuximab (Erbitx®) 500 mg /m², para ser aplicada endovenosa no D1 e D15 do ciclo de quimioterapia associada aos fármacos fluoracil e irinotecano por um período mínimo de 24 meses.

2. Considerações teóricas

O câncer de cólon e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte. Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos. Tais pólipos são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III). O diagnóstico de câncer de cólon é estabelecido pelo exame histopatológico de espécime tumoral obtido através da colonoscopia ou do exame de peça cirúrgica. A colonoscopia é o método preferencial de diagnóstico por permitir o exame de todo o intestino grosso e a remoção ou biópsia de pólipos que possam estar localizados fora da área de ressecção da lesão princi-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



pal, oferecendo vantagem sobre a colonografia por tomografia. O diagnóstico da doença por exame radiológico contrastado do cólon (enema opaco) deve ser reservado para quando não houver acesso à colonoscopia ou quando existir contraindicação médica para esse exame. A investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas deve ser feita alternativamente por meio de exame ultrassonográfico, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, a critério médico. A investigação de metástases pulmonares deve ser efetuada por meio de radiografia simples de tórax ou tomografia computadorizada, também a critério médico. Na suspeita de câncer retal pela história clínica é mandatória a realização de um exame proctológico (toque retal). A identificação correta do local da lesão e a possibilidade de obtenção de espécime para exame histopatológico fazem com que a retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) seja sempre indicada na suspeita de câncer retal. Nos casos confirmados da doença, a infiltração e extensão do tumor de reto devem ser avaliadas quando possível pela ultrassonografia endorretal, que tem acurácia comparável à tomografia computadorizada pélvica, ou pela ressonância magnética. Pelo risco de tumores sincrônicos do cólon, a colonoscopia deve ser realizada sempre que possível antes do tratamento destes doentes. O exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é útil na investigação de doença metastática à distância em doentes de alto risco com tumor potencialmente ressecável, em particular nos casos de metástase hepática isolada. A indicação de PET-CT deve ser feita para detecção de metástase de câncer colorretal, exclusivamente hepática e potencialmente ressecável.

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais. A cirurgia por via laparoscópica em casos selecionados enseja a mesma taxa de sucesso terapêutico que a cirurgia por via convencional, havendo benefícios (redução mediana de 1 dia na permanência hospitalar e menor uso de analgésicos) e riscos associados ao procedimento (necessidade de conversão para cirurgia aberta em 1 a cada 5 casos). O trata-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



mento cirúrgico pode ainda ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática ou pulmonar ressecável, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido. A quimioterapia adjuvante está indicada para doentes com câncer colorretal no estágio III e, excepcionalmente, no estágio II, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos, quimioterápicos, baseados em fluoropirimidina (5- fluorouracila ou capecitabina – para casos em estágio II), associada ou não a oxaliplatina (para casos em estágio III). Não se encontra definido o papel da quimioterapia contendo bevacizumabe ou cetuximabe no tratamento adjuvante do câncer de cólon. O início do tratamento adjuvante deve ocorrer entre 4 e 6 semanas após à cirurgia, havendo evidência de que o ganho em termos de sobrevida reduz-se 14% a cada 4 semanas de atraso, havendo porém algum benefício para tratamentos iniciados até 12 semanas após o tratamento cirúrgico. A quimioterapia prévia (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 se encontra definido o papel da quimioterapia contendo oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe ou cetuximabe na quimioterapia prévia do câncer de reto. **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, associados ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.** Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%. Doentes com metástases hepáticas irressecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimi-



oterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos. Há limitada evidência sugerindo eficácia de métodos ablativos térmicos (micro-ondas, radiofrequência e crioterapia) nestes doentes. A quimioterapia intra-arterial pode promover redução do risco de metástase hepática e maior sobrevida, enquanto no tratamento paliativo de metástases hepáticas promove maior taxa de resposta e retarda a progressão da doença, mas há dúvidas se isoladamente oferece benefício adicional à quimioterapia sistêmica. Alguns doentes com carcinomatose peritoneal podem se beneficiar de quimioterapia intracavitária após cirurgia citorrredutora máxima, havendo dúvida se tal conduta oferece vantagem adicional à quimioterapia paliativa sistêmica. Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano. Doentes em tratamento com esquema baseado em oxaliplatina, com benefício antitumoral, mas que apresentem neuropatia periférica sintomática, podem receber tratamento com 5-FU e ácido folínico como terapia de manutenção. A adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina e oxaliplatina não resultou em benefício em termos de ganho de

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



sobrevida para os doentes tratados em um estudo primário, em que pese análise de subgrupo posterior (doentes maiores de 65 anos), não planejada antes do experimento, e meta análise de estudos negativos sugerirem o contrário. Com esquemas contendo irinotecano, recomenda-se a associação com fluoropirimidina por infusão prolongada ou em formulação oral. Não há demonstração de vantagem em termos de ganho de sobrevida para a adição de bevacizumabe à quimioterapia de 1ª linha com fluoropirimidina infusional e irinotecano. O uso do bevacizumabe associa-se a um maior risco de perfuração intestinal, sangramento e isquemia cardíaca. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha sejam realizadas apenas para doentes com capacidade funcional 0 ou 1 na escala de Zubrod, pois não há evidência científica de que o tratamento antineoplásico paliativo seja seguro ou eficaz para doentes com capacidade funcional 2. O esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia então observados. 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. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento.

3. Eficácia do medicamento

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor - em inglês) faz parte da via de sinalização envolvida no controle de sobrevivência da célula, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão celular/metástase. O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1



especificamente direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Ele se liga ao EGFR com uma afinidade que é aproximadamente 5 a 10 vezes maior do que o ligante endógeno e bloqueia a ligação de ligantes endógenos do EGFR, resultando em uma inibição da função do receptor. O cetuximabe induz a internalização do EGFR, o que pode levar a uma redução da regulação do EGFR. O cetuximabe também envia células imunoefetoras citotóxicas na direção de células tumorais que expressam EGFR (Toxicidade Celular Dependente de Anticorpos (ADCC)). O cetuximabe não se liga a outros receptores pertencentes à família HER. O produto proteico do proto-oncogene RAS (sarcoma de rato) é um transdutor de sinal central downstream do EGFR. Em tumores, a ativação do RAS por EGFR contribui para o aumento da proliferação EGFR-mediada, sobrevivência e produção de fatores pró-angiogênicos. RAS é uma das famílias de oncogenes mais frequentemente ativadas em carcinomas humanos. Mutações dos genes RAS em certos pontos preferenciais nos exons 2, 3 e 4 resultam em ativação constitutiva das proteínas RAS, independente da sinalização do EGFR. Farmacodinâmica O cetuximabe inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais humanas que expressam EGFR. O cetuximabe também inibe a produção de fator angiogênico por células tumorais, bloqueia a migração celular endotelial e provoca uma redução da revascularização tumoral e da metástase

4. Evidências científicas

Um ensaio diagnóstico (EGFR pharmDx™) foi utilizado para a detecção imunohistoquímica da expressão de EGFR em material tumoral. Aproximadamente 75% dos pacientes com carcinoma colorretal metastático selecionados para os estudos clínicos possuíam tumor com expressão de EGFR e, portanto, foram considerados elegíveis ao tratamento com cetuximabe. Dados de estudos demonstram que pacientes portadores de câncer colorretal com RAS não mutado têm uma chance



significativamente maior de se beneficiarem do tratamento com cetuximabe ou da combinação de cetuximabe com quimioterapia. O cetuximabe foi investigado como agente isolado ou em combinação à quimioterapia em 5 estudos clínicos controlados randomizados e em diversos estudos complementares. Os 5 estudos randomizados investigaram um total de 3.734 pacientes com câncer colorretal metastático, nos quais a expressão do EGFR era detectável e que tinham estado de desempenho ECOG ≤ 2 . A maior parte dos pacientes incluídos possuía estado de desempenho ECOG ≤ 1 . O status do gene KRAS foi reconhecido como um fator preditivo para o tratamento com cetuximabe em 4 dos estudos controlados randomizados. O status de mutação do KRAS foi avaliado em 2.072 pacientes.

Van Cutsem et al., 2009 (no estudo CRYSTAL). "Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." Do *N Engl J Med* 360(14):1408. Analisou eficácia e a segurança da utilização do cetuximabe no tratamento do câncer colorretal metastático. Foram avaliadas neste ensaio clínico multicêntrico, aberto, fase III, que randomizou 1198 pacientes em dois grupos, grupo FOLFIRI (5-Fluorouracila + Leucovorin + Irinotecano) e grupo Cetuximabe + FOLFIRI. Parte dos pacientes (348) foram identificados como K-ras Wild-type e foram analisados de forma separada. Resultados: O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão, mas o estudo também analisou a taxa de resposta e a sobrevida global. Os resultados da análise com todos os pacientes, o hazardratio (HR) nos desfechos taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram, 1,40 [IC95% 1,12 a 1,77], 0,85 [IC95% 0,72 a 0,99] e 0,93 [IC95% 0,93 a 1,07], respectivamente. A análise de subgrupos para os pacientes identificados como K-ras wild-type o HR foi 1,91 [IC95% 1,24 a 2,93], 0,68 [IC95% 0,50 a 0,94] e 0,84 [IC95% 0,64 a 1,11], respectivamente. Assim, o estudo mostrou uma tendência que os pacientes com câncer colorretal com gene K-ras wild-type poderiam se beneficiar da associação de quimioterapia com o cetuximabe. .



5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Estágio 0: Polipectomia simples ou excisão local. Ressecção local transanal ou transcoccígea. Radioterapia externa e endocavitária.

Estágio I: Ressecção ampla e anastomose término-terminal ou colo-anal. Amputação abdominoperineal do reto. Ressecção local transanal ou transcoccígea, seguida ou não por radioterapia ou radioquimioterapia.

Estágios II e III: Quimiorradioterapia prévia seguida por cirurgia radical. Excisão mesorretal total e ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Quimiorradioterapia adjuvante após cirurgia radical. Quimioterapia adjuvante para casos selecionados no estágio II (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Recomenda-se apenas esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, por não haver benefício em termos de ganho de sobrevida para a adição de oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe ou cetuximabe. Quimioterapia adjuvante (casos em estágio III) com esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina e oxaliplatina. Esquemas contendo irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe não são recomendados, por não haver demonstração de vantagem clínica em termos de ganho de sobrevida quando comparados aos tratamentos contendo apenas fluoropirimidina.

Estágio IV ou doença recidivada: Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Ressecção de metástase hepática ou pulmonar. Quimiorradioterapia paliativa.

6. Sobre a liberação pela ANVISA

Possui Registrado na ANVISA Nº 100890335

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



VALIDADE 31-10-2021

Cetuximabe está aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e sem mutação do gene KRAS associado à quimioterapia ou como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina ou irinotecano e que sejam intolerantes ao irinotecano.

7. **Sobre a incorporação pela CONITEC**

Cetuximabe (Erbix®) Indicação: Tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha.

8. **Do fornecimento da medicação pelo SUS**

O fármaco faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do Programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). Relatório 181 – Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS.

9. **Sobre a presença da diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público**

Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.

“A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associados ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital”.

10. Custo da medicação

Cetuximab (Erbix) 5mg/ml sol injetável - ampola com 100 ml

PMVG Valor: 2.939,15

11. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

a – Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

Para câncer de colón Estágio IV ou doença recidivada: Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Ressecção de metástase hepática ou pulmonar. Quimiorradioterapia paliativa. 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”.

b – O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?



Sim. Existem vários estudos científicos que comprovam a eficácia do medicamento no câncer de cólon metastático.

c – Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Sim. Os resultados de eficácia apresentados pelos estudos mostram que o cetuximabe aumentou a taxa global de resposta quando combinado a outras drogas e diminuiu a probabilidade da progressão da doença. No entanto o efeito é de pequena magnitude. Quanto ao desfecho sobrevida global, não houve aumento de forma estatisticamente significativa.

d – Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

A medicação está contra indicada caso o paciente já tenha tido reação grave de hipersensibilidade ao cetuximabe.

e - Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Sim, no entanto a combinação com anticorpo monoclonal torna o tratamento mais efetivo.

f - A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?



É aprovada pela ANVISA e faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do Programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS)- Relatório 181.

g – Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Algumas diretrizes internacionais como as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam o uso de cetuximabe, bevacizumabe ou panitumumabe em primeira linha de tratamento do câncer colorretal avançado/metastático em combinação com a quimioterapia citotóxica. Além disso, as recomendações da Sociedade Europeia para Oncologia Médica (ESMO) de 2010, atualizadas em 2013, também recomendam o uso de cetuximabe, panitumumabe ou bevacizumabe em primeira linha de tratamento do câncer colorretal juntamente com a quimioterapia citotóxica.

h – Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Sim. Considerando que a paciente tem uma doença grave, oncológica metastática e ameaçadora de vida, os dados de literatura evidenciaram que o cetiximabe isolado ou combinado a outras é uma opção para o tratamento do câncer de cólon metastático.

12. Referências

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



1. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto.
2. F Ciardiello, N Normanno, E Martinelli, T Troiani, S Pisconti, C Cardone, A Nappi, AR Bordonaro, M Rachiglio, M Lambiase, TP Latiano, G Modoni, S Cordio, F Giuliani, M Biglietto, V Montesarchio, C Barone, G Tonini, S Cinieri, A Febbraro, D Rizzi, F De Vita, M Orditura, G Colucci, E Maiello .Cetuximab Continuation After First Progression in Metastatic Colorectal Cancer (CAPRI-GOIM): A Randomized Phase 2 Trial of FOLFOX Plus Cetuximab Versus FOLFOX. Ann. Oncol 2016 Mar 21
3. Venook ,D. Niedzwiecki ,D. Hollis ,S. Sutherland ,R. Goldberg ,S. Alberts. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. JCO (ASCO abstract 3509)
4. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer Derek J. Jonker, M.D., Chris J. O'Callaghan, Ph.D., Christos S. Karapetis, M.D., John R. Zalcborg, M.D., Dongsheng Tu, Ph.D., Heather-Jane Au, M.D., Scott R. Berry, M.D., Marianne Krahn, M.D., Timothy Price, M.D., R. John Simes, M.D., Niall C. Tebbutt, M.D., Guy van Hazel, Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. N Engl J Med 2007; 357:2040-2048.
5. Erbitux® bula ANVISA aprovada em 21/09/2016.
6. Cetuximabe no Tratamento de 1ª linha do Câncer Colorretal Metastático. Relatório de Recomendação – CONITEC. 2015 Ministério da Saúde.
7. National Cancer Institute. General Information About Colon Cancer.
8. BMJ Best practice. Câncer colorretal.
9. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial.

JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 2012;307(13):1383–93

10. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Jul 15];26(7):823–33.
11. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Jul 31];26(8):1025–33.
12. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2014 Jul 31];357(20):2040–8