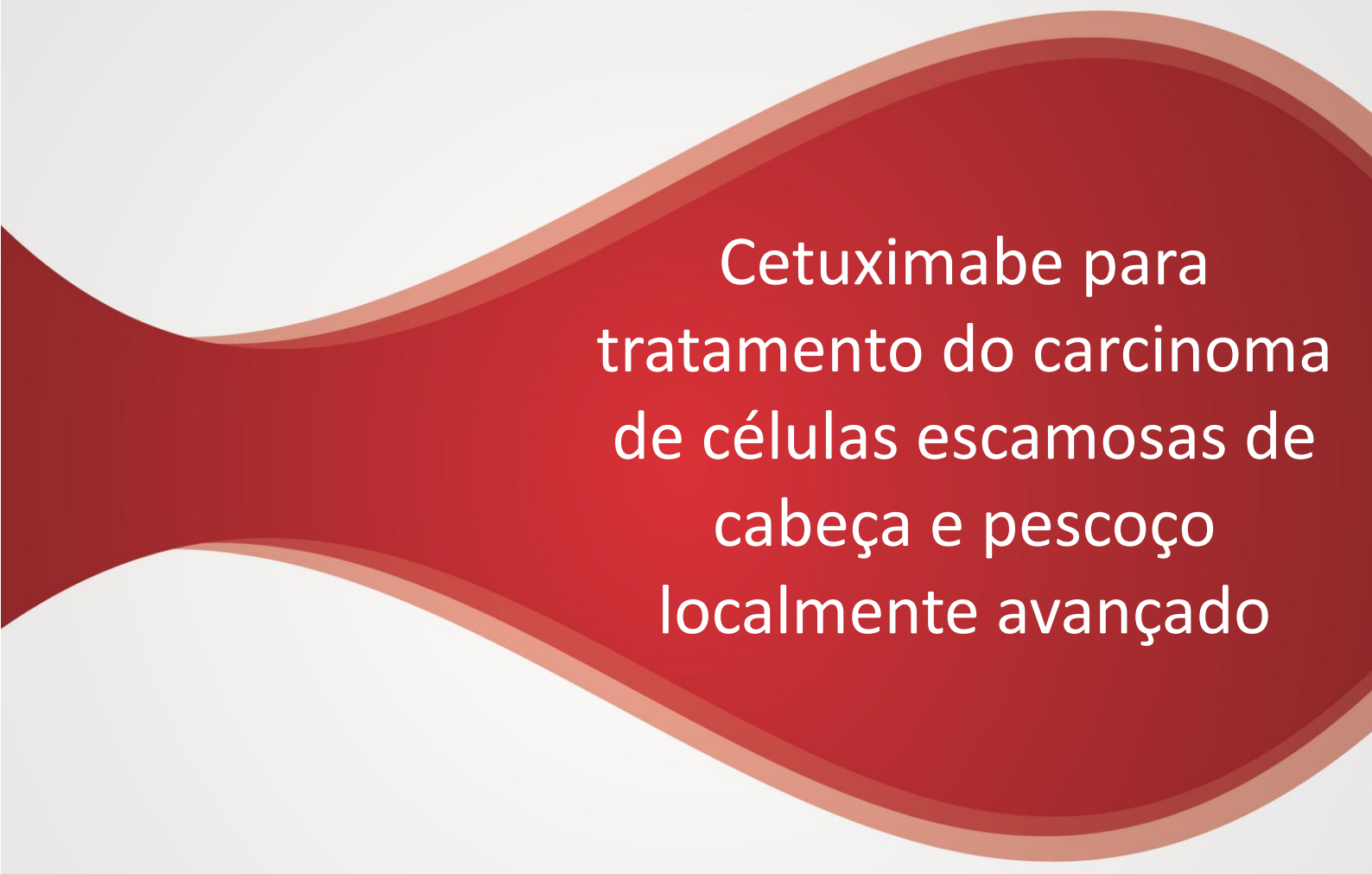


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Cetuximabe para  
tratamento do carcinoma  
de células escamosas de  
cabeça e pescoço  
localmente avançado

Dezembro de 2013

2013 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## 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 .....	3
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	3
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	10
3.	A TECNOLOGIA .....	10
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	13
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	14
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....	20
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	25
5.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	34
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	35
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	35
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	36
9.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	40
11.	DECISÃO.....	41
10.	REFERÊNCIAS.....	42

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** CETUXIMABE (ERBTUX®)

**Indicação:** Câncer de cabeça e pescoço localmente avançado (estágio III e IV),

**Demandante:** MERCK SA

**Contexto:** O câncer de cabeça e pescoço envolve um conjunto de localizações variadas dentro das regiões da cabeça e do pescoço. O tratamento do cancer de cabeça e pescoço locoregional avançado tem como base a cirurgia e a radioterapia. Recentemente, benefício adicional foi obtido com radioterapia fracionada e com a combinação de quimioterapia(1). No entanto, o uso associado, a quimiorradioterapia, aumenta a toxicidade com graus proibitivo de uso(2). Desta forma, alguns pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia, poderiam ter outra alternativa com o uso do Cetuximabe (Erbix®) associado a radioterapia, com a intenção de aumentar os efeitos do tratamento sobre as células cancerígenas.

**Pergunta:** Pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado, que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia, poderiam se beneficiar do uso do cetuximabe associado a radioterapia padrão em relação ao controle locoregional da doença e da sobrevida global.

**Evidências científicas:** Foi encontrado somente um ensaio clínico e um segundo estudo que é apresenta o seguimento de 5 anos do primeiro estudo (Bonner et al. 2006 e 2010). Os autores demonstraram um aumento no tempo da mediana de controle locoregional de 10 meses, HR=0,68 (IC95% 0,52 – 0,89), p<0,01 e um aumento no tempo da mediana na sobrevida geral de 20 meses, HR=0,74 (IC95% 0,57 – 0,97).

**Avaliação econômica:** A avaliação econômica foi apresentada com 3 horizontes temporais, 5 anos, 10 anos e lifetime. A perspectiva do estudo utilizada foi a do SUS. O modelo apresentado é simples mas utiliza os estados de saúde, relevantes. No entanto, não apresenta validação interna e externa justificada. Para popular o modelo os dados de eficácia foram tirados das curvas de sobrevida do único ensaio clínico existente para o estudos dos 5 anos e para o estudo de 10 anos e lifetime os dados foram extrapolados deste mesmo estudo. Somente o custo direto foi utilizado, devido a utilização da perspectiva SUS. Os valores dos custos diretos foram retirados de bancos de dados que a CONITEC recomenda, pois são de bancos de consulta pública na sua grande maioria. A limitação da avaliação apresenta-se referente a alguns métodos na extrapolação dos dados do ensaio e na transparência (traço) na geração dos valores de anos de vida e dos custos gerados pelo estudo. Resultados: horizonte temporal de 5 anos= RCEI R\$34.900,97. Horizonte temporal de 10 anos= RCEI R\$ 17.895,81. Lifetime=

RCEI R\$ 12.762,83. Desta forma, os valores apresentados não apresentam robustez suficiente para uso na análise de decisão da incorporação.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** A avaliação encontra-se dentro das diretrizes do ministério da saúde. O impacto orçamentário incremental para o primeiro ano é de R\$486.280,00 chegando ao custo acumulado ao final dos 5 anos da análise em R\$6,1 milhões. O problema da análise está relacionada ao uso de valores sem referência para alcançar uma estimativa confiável de potenciais usuários da tecnologia e os cálculos do valor do impacto orçamentário não estão compatíveis com os números apresentados pelo próprio demandante.

**Discussão:** O benefício desta tecnologia é baseado em apenas um ensaio clínico, que apresenta algumas limitações metodológicas, principalmente relacionada com a população utilizada no ensaio. Além disso os resultados apresentados na avaliação econômica não seguem o rigor metodológico, principalmente na população dos estados de transição superestimando o tamanho do efeito. O impacto orçamentário apresentado utiliza de pressupostos com algumas fontes de origem duvidosa. Todo o documento apresentado a CONITEC demonstra diversos pontos de incerteza, no qual impossibilita a tomada de decisão a favor da incorporação, conforme solicitado.

**Decisão:**

## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de cabeça e pescoço envolve um conjunto de localizações variadas dentro das regiões da cabeça e do pescoço. Estas regiões são divididas em 5 partes, como descritos abaixo(3)

1. Cavidade oral, que inclui os lábios, mucosa oral, língua anterior, assoalho da boca, palato duro, gengiva superior, e trígono retromolar, FIGURA 1.

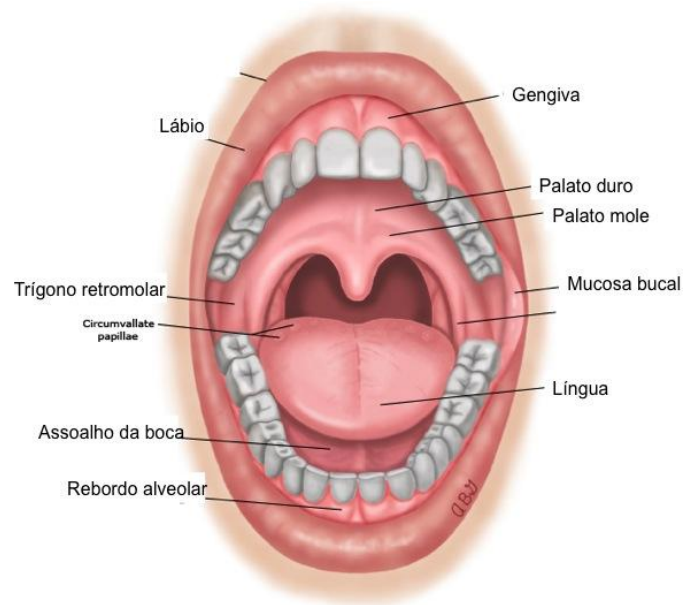


FIGURA 1. MODIFICADO DO UP TO DATE(3)

2. A faringe, que pode ser dividida em, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, FIGURA 2:

-Nasofaringe, passagem tubular atrás da cavidade nasal, é a parte superior da faringe,

-Orofaringe, a parte do meio da faringe, inclui a área tonsilar, a base da língua, o palato mole, e a parede posterior da faringe,

-Hipofaringe, é a parte inferior da faringe, inclui o sinus piriforme, a base da língua, a superfície posterior e inferoposterior da laringe, e a parede inferolateral da faringe.

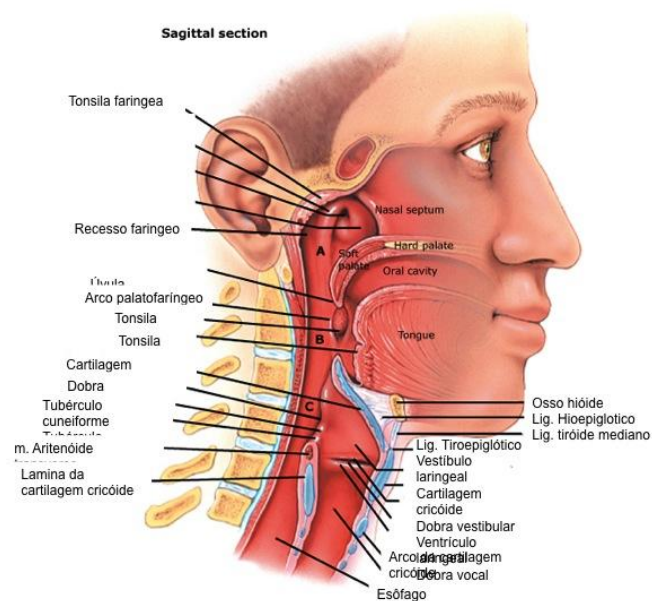


FIGURA 2. MODIFICADO DO UP TO DATE(4)



3. A laringe (caixa de voz), contém as cordas vocais e a epiglote, FIGURA 3.

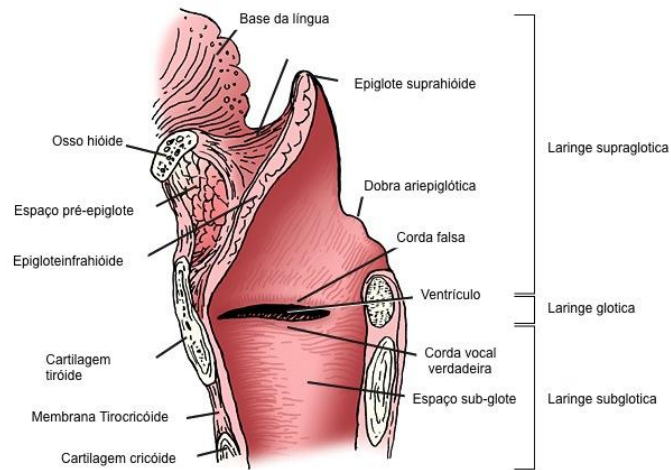
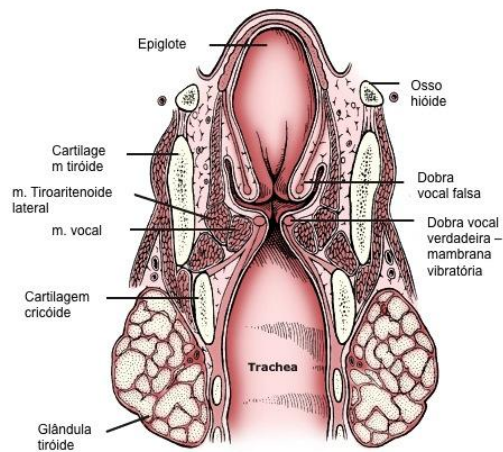


FIGURA 3. MODIFICADO DO UP TO DATE(5)

4. A cavidade nasal e o sinus paranasal, que inclui a maxila, etmoide, esenoide, e o sinus frontal, FIGURA 4 ,

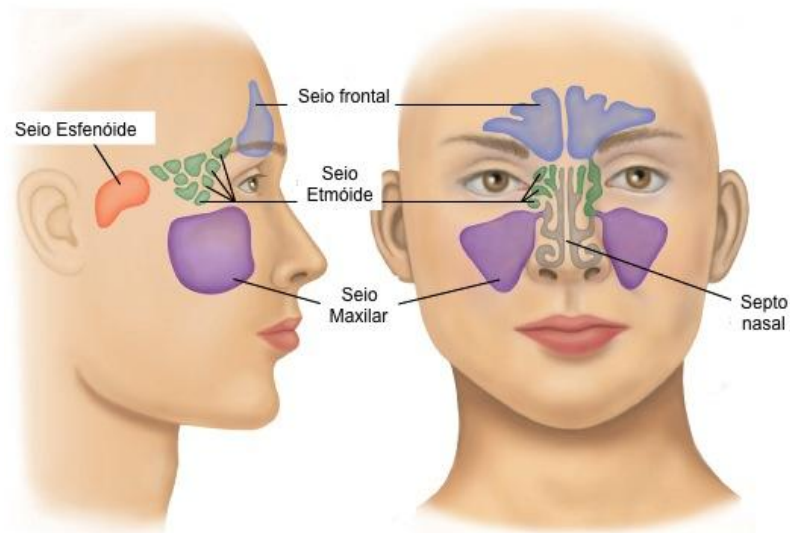


FIGURA 4. MODIFICADO DO UP TO DATE(6)

5. As glândulas salivares maiores, parótida, submandibular, sublingual, e glândulas salivares menores, que estão localizadas ao longo da submucosa do tracto aerodigestivo superior e boca, incluindo a cavidade oral (especialmente do palato), seios paranasais, laringe e faringe, FIGURA 5,.

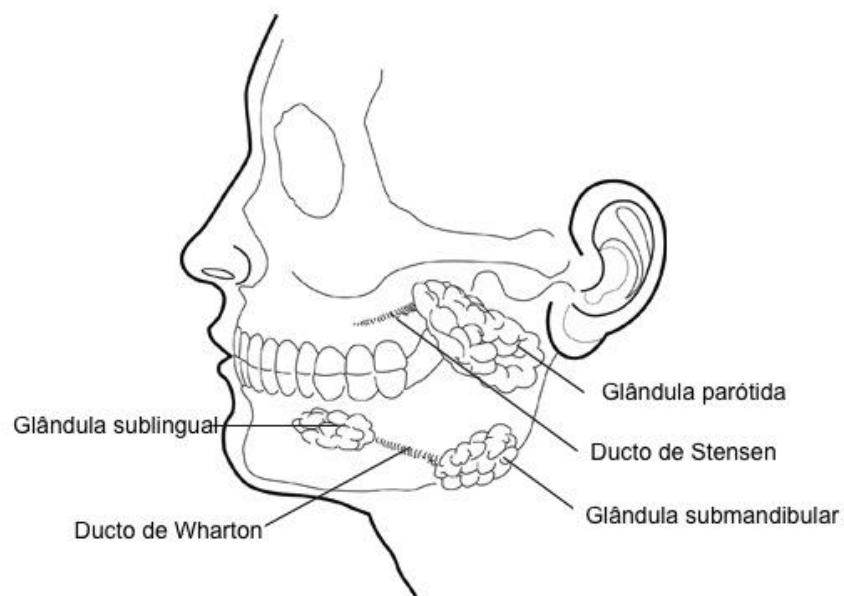


FIGURA 5. MODIFICADO DO UP TO DATE(7)

A região da cabeça e do pescoço contém uma grande diversidade de estruturas e tipos de células, incluindo epitélio das mucosas, as estruturas glandulares (salivar, tireóide e glândulas paratiróides), os seios nasais, osso, cartilagem, músculo, nervos, canais vasculares, e estruturas linfóides. A grande maioria dos cânceres de cabeça e pescoço surgem na mucosa do trato aerodigestivo superior e são predominantemente de células escamosas de origem. O demandante da tecnologia em análise, tem como população alvo o câncer de célula escamosa destas regiões.

Segundo Seiwert e Cohen (2005) (8) o câncer de cabeça e pescoço tem uma incidência global-ano estimada em mais de 500.000 casos e está entre os 5 tipos de cancer mais comum no mundo, os autores também estimam que a maioria dos casos são do tipo carcinoma de células escamosas.

No Brasil, o câncer de cabeça e pescoço também tem sua incidência alta e as cidades com a maior taxa de incidência são Porto Alegre e São Paulo, com taxas que chegam a 11 para cada 100.000 habitantes, só na Laringe(9).

Entre os fatores de risco os mais importantes são o tabaco e o álcool e que tem ações sinérgicas quando o consumo é associado. O HPV e os fatores genéticos também são apontados como possíveis fatores de risco.

A apresentação clínica do câncer de cabeça e pescoço varia muito dependendo do local do tumor. Sintomas comuns incluem úlceras na mucosa que não cicatrizam, dor de garganta e otalgia referida, rouquidão, disfagia, tosse crônica e massas na região cervical(10). O exame físico deveria incluir avaliação cuidadosa da cavidade nasal e oral, com exame visual e de palpação das mucosas locais. Exames de imagem como tomografia simples ou com emissão de positron, ressonância magnética nuclear que servem para explorar o grau de invasão dos tecidos e possíveis metástases(10).

O tratamento do câncer de cabeça e pescoço é complexo devido a variedade de sublocais do tumor, das restrições anatômicas da região e da manutenção da função de órgãos.

O estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de classificação dos tumores malignos. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Estes parâmetros recebem graduações, geralmente de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente(9), ver tabela 1, com os critérios dos estadiamentos, na sua forma clássica de classificação.

TABELA 1. CRITÉRIOS PARA ESTADIAMENTO

<b>Tumor primário(T)</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor igual ou menor que 2cm
T2	Tumor >2cm, ≤4cm
T3	Tumor >4cm
T4a	Doença local moderadamente avançada
T4b	Doença local muito avançado

<b>Linfonodos Regionais (N)</b>	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Sem metástase nos linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo homolateral, < 3 cm
N2	Metástase em um único linfonodo homolateral, >3 cm, mas não >6 cm, ou em linfonodos homolaterais múltiplos, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais.
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral >3 cm, mas <6 cm
N2b	Metástases em linfonodos homolaterais múltiplos, não >6 cm
N2c	Metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais, não >6 cm
N3	Metástase em um linfonodo >6 cm

<b>Metástase distante (M)</b>	
M0	Sem metástase distantes
M1	Metástases distantes

<b>Estágio Anatômico /Grupos prognósticos</b>
---

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio I	T1	N0	M0
Estágio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estágio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estágio IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T4a	N2	M0
Estágio IVb	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estágio IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

Devido ao grande número de sublocais do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, a classificação TNM pode variar.

Em termos de mortalidade, o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CCECP) é responsável pelo quarto maior número de óbitos por câncer, em homens(11).

O CCECP localmente avançado (estádios III e IV), foco desta avaliação, compreende mais da metade dos casos, os quais ainda apresentam possibilidade de tratamento curativo(8).

O risco de recidiva loco-regional e metástase regional ou à distância é o fator mais importante para determinar a abordagem do tratamento para a CCECP. Exemplos de características que afetam o risco de recorrência e metástase incluem o local, tamanho e características histológicas do tumor, assim como as comorbidades do paciente.

Excisão cirúrgica, crioterapia, electrocirurgia, radioterapia e a terapia fotodinâmica são opções no tratamentos do CCECP em pacientes adequadamente selecionados. No entanto, esta variedade de opções podem confundir o clínico que procura o melhor protocolo de tratamento para o paciente. O tratamento do CCECP com doença localmente avançado (estádios III e IV) remanesce um desafio clínico, pois taxas de sobrevida em 5 anos, reportadas, estão abaixo de 30%(8).

A radioterapia (RT) é considerada tratamento padrão para os pacientes com CCECP estágios III e IV, sendo que as taxas de sobrevida dos pacientes em 2 anos, estão abaixo de 30% e as taxas de controle loco-regional são igualmente deficientes(12)(13)

Para o tratamento de casos avançados pode-se associar radioterapia convencional com a quimioterapia sistêmica(10). Nos pacientes capazes de tolerar a toxicidade quimioterápica ou que não tem contra-indicação ao seu uso, a QT concomitante à RT apresenta melhores resultados de sobrevida quando comparados à RT isolada(14).

O tratamento do CCECP locoregional avançado tem como base a cirurgia e a radioterapia. Recentemente, benefício adicional foi obtido com a radioterapia fracionada e com a combinação da quimioterapia(1). No entanto, o uso associado da RT e da QT, quimioradioterapia, aumenta a toxicidade com graus proibitivo do uso adjuvante(2).

Desta forma, alguns pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia, poderiam ter outra alternativa com o uso do Cetuximabe (Erbix<sup>®</sup>) associado a radioterapia, com a intenção de aumentar os efeitos do tratamento sobre as células cancerígenas.

## 2.2. Tratamento recomendado

Quimioradioterapia a base de platina é o tratamento padrão para os pacientes com câncer de células escamosas da cabeça e pescoço, estágio III e IV. Entretanto, há pacientes para os quais quimioterapia é considerada inadequada. Quimioradioterapia carrega um alto risco de efeitos adversos e os pacientes devem estar dispostos e aptos a serem tratados(15).

## 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** CETUXIMABE

**Nome comercial:** Erbitux<sup>®</sup>

**Fabricante:** BOEHRINGER INGELHEIM. **Comercializado pela:** MERCK SERONO.

**Indicação aprovada na Anvisa:**

Erbix<sup>™</sup> é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene K-Ras:

- em combinação com quimioterapia, ou

- como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

Erbix<sup>®</sup> é utilizado em combinação com radioterapia para tratar pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado que, de acordo com critério médico, não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia.

**Indicação proposta pelo demandante:** Uso do cetuximabe associado à radioterapia para o tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado (Estágio III e IV), em pacientes intolerantes a quimioradioterapia, quando comparado à radioterapia isolada.

**Posologia e Forma de Administração:** O tratamento com Erbitux<sup>™</sup> deve ser supervisionado por um médico com experiência no uso de medicamentos contra o câncer. Durante cada infusão e pelo menos após 1 hora do final da mesma, o seu estado físico será monitorado regularmente para a detecção precoce de possíveis reações adversas relacionadas à infusão.

Antes da administração da primeira dose, você deve receber um medicamento antialérgico, com o objetivo de minimizar os riscos de uma reação alérgica. Esta pré-medicação é recomendada para todas as infusões subsequentes, de acordo com a orientação do seu médico.

Erbix<sup>®</sup> é geralmente administrado uma vez por semana, por via endovenosa. O seu médico irá calcular a dose adequada de Erbitux<sup>®</sup> para o seu caso, de acordo com a sua área de superfície corporal. A dose inicial é de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, que deve ser administrada por infusão durante aproximadamente 2 horas.

Cada dose subsequente será de 250 mg/m<sup>2</sup>, administrada por infusão durante aproximadamente 1 hora. Erbitux<sup>®</sup> não deve ser administrado a uma velocidade de infusão superior a 10 mg/min.

Erbix<sup>®</sup> é geralmente administrado em infusão, uma vez por semana. A duração do tratamento pode variar, conforme sua doença, assim como de pessoa para pessoa.

**Preço proposto para incorporação:**

APRESENTAÇÃO	Preço
5 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML	R\$ 568,13*
	R\$ 453,61**

\* PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%. \*\* Preço proposto para incorporação.

**Contraindicações:** Erbitux® é contra-indicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade grave (grau 3 ou 4; *US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; NCI-CTC*) ao cetuximabe.

Antes do início do tratamento em combinação, deve se considerar as contra-indicações do uso concomitante de agentes quimioterápicos ou radioterápicos.

**Precauções e Eventos adversos da classe medicamentosa:** As principais reações adversas ao Erbitux™ são as reações relacionadas à infusão e reações relacionadas à pele:

Reações relacionadas à infusão: Ao menos 10 em cada 100 pacientes serão provavelmente acometidos por esse tipo de reação; 1 em 100 pacientes podem ter reações severas. Estas reações podem ser de natureza alérgica e ocorrem geralmente durante a infusão, na primeira hora após o seu início, ou algumas vezes após esse período.

Os efeitos indesejáveis, leves a moderados, relacionados à infusão são: febre, calafrios, tonturas e dificuldade para respirar. Poderá ser considerado, uma redução da velocidade de infusão do Erbitux® para controlar esses sintomas.

Os efeitos indesejáveis graves relacionados à infusão incluem: dificuldades graves de respiração que se desenvolvem rapidamente, coceira, dores no peito e desmaio.

Estes efeitos adversos podem ter consequências graves, incluindo riscos de morte em casos raros, e necessitam de atenção médica imediata. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido.

Reações relacionadas à pele: É provável que ao menos 80 em cada 100 pacientes possam apresentar reações adversas envolvendo a pele. Em cerca de 15 de cada 100 destes pacientes, essas reações tendem a ser severas. A maioria destes efeitos indesejáveis desenvolve-se durante as três primeiras semanas de tratamento. Eles geralmente desaparecem com o tempo, após a interrupção do tratamento com o Erbitux™.

Os principais efeitos indesejáveis relacionados à pele incluem: alterações da pele do tipo acne, coceira, pele seca, descamação, crescimento excessivo de pêlos ou alterações nas unhas como, por exemplo, inflamação dos tecidos que se encontram debaixo das unhas.



Informe imediatamente seu médico caso observe alterações extensas na pele, porque pode ser necessário alterar a dose de Erbitux™ ou o período entre as infusões. Se as reações cutâneas reaparecerem após várias reduções entre as infusões. Se as reações cutâneas reaparecerem após várias reduções de dose, o seu médico decidirá se o tratamento deve ser interrompido.

Caso observe que o estado das áreas da pele já afetadas piorou, fale com seu médico, especialmente se sentir sintomas gerais de infecção como febre e cansaço. Estes sinais podem indicar uma infecção de pele que pode ter consequências graves, incluindo situações com risco de morte.

#### Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem ocorrer em ao menos 10 em cada 100 pacientes): Inflamação do revestimento do intestino, da boca e do nariz que podem causar hemorragias nasais em alguns pacientes, diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio, aumento dos níveis sanguíneos de certas enzimas hepáticas.

Efeitos indesejáveis frequentes (que podem ocorrer em ao menos 1 em cada 100 pacientes): dores de cabeça, cansaço, irritação e vermelhidão nos olhos, diarreia, enjôo, vômito e perda de apetite, que pode causar perda de peso.

Efeitos indesejáveis incomuns (que podem ocorrer em menos de 1 em cada 100 pacientes): coágulos nas veias das pernas, coágulo nos pulmões, inflamação nas pálpebras ou parte anterior do olho.

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** MERCK SERONO

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante MERCK SERONO sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do MEDICAMENTO CETUXIMABE (ERBITUX), para INDICAÇÃO CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOS DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO em pacientes que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na TABELA 2.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO PARECER (PICO)

<b>População</b>	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado, em pacientes não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Cetuximabe associado a radioterapia
<b>Comparação</b>	Radioterapia isolada
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Controle locoregional, sobrevida geral e progressão livre da doença
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR)

**Pergunta:** O uso do cetuximabe associado a radioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado que não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia, quando comparado ao regime de radioterapia isolada?

## 4.1 Evidência Clínica

EVIDÊNCIA CLÍNICA – DEMANDANTE:

**Demandante:** Merck SA.

Esta seção resume os resultados de eficácia do estudo de Fases III (**Bonner et al. 2006**) e da atualização do follow-up de 5 anos (**Bonner et al, 2010**).

O demandante avalia a qualidade somente do primeiro estudo (Bonner et al., 2006) devido ao fato de que o segundo estudo é somente a análise de seguimento de 5 anos do primeiro estudo, pelo método de JADAD, no qual o estudo é classificado com JADAD 3.

- **Estudo Bonner et al, 2006(16):**

O estudo *Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous- Cell Carcinoma of the Head and Neck*, foi um ensaio clínico randomizado, multinacional que comparou a radioterapia (RT) isolada, com a RT associada concomitantemente ao cetuximabe (RT+CT), no tratamento de cancer de cabeça e pescoço locoregional avançado (Carcinoma de células escamosas). O estudo envolveu 213 pacientes no grupo de RT isolada de alta dose e 211 pacientes no grupo de RT+CT, com RT de alta dose e o uso do cetuximabe semanalmente, de forma randomica. O desfecho primário foi a duração do controle da doença locoregional e os desfechos secundários foram: sobrevida geral, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança. O estudo teve um seguimento aproximado de 5 anos.

Os critérios de inclusão do estudo foram: pacientes com estágio III e IV, de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço que apresentavam o estado de performance, Karnofsky de pelo menos 60, função renal, hepática e hematopoética normal e eram aptos a realizarem RT. Se estes já tivessem em recidiva ou metástase e já tivessem recebido qualquer outro tipo de quimioterapia e ou cirurgia prévia, estes eram excluídos do estudo.

A RT foi utilizada em ambos os grupos, sendo utilizada com intenção curativa (7 a 8 semanas de curso de tratamento), no grupo que recebeu cetuximabe, a droga foi administrada por via intravenosa e iniciou-se uma semana antes da RT com uma dose de 400mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal sobre um período de 120 minutos seguido por infusões semanais de 60 minutos de 250mg/m<sup>2</sup> por superfície corporal. Pré-medicação consistiu de difenhidramina (50mg) ou um antagonista equivalente de receptor H<sub>1</sub>.

As avaliações da doença foram realizadas de forma objetiva na semana 8, após a última RT e depois 4 em 4 meses até dois anos e depois a cada 6 meses até completar 5 anos de seguimento.

### Resultados:

- As características em ambos os grupos foram iguais em todas as variáveis coletadas.
- Desfecho primário
  - -> **Controle da doença loco-regional:** HR=0,68 (IC95% 0,52-0,89); p=0,005). A duração do controle locoregional no grupo RT isolado foi de 14,9 meses e o do grupo RT+CT foi de 24,4 meses.
- Desfechos secundários
  - -> **Sobrevida geral:** Na mediana de sobrevida geral, o tempo foi de 29,3 meses no grupo de RT isolada e de 49 meses no grupo de RT+CT, p=0,03. HR=0,74 (IC95% 0,57-0,97);

Taxa de Sobrevida			
Ano	Grupo Radioterapia + Cetuximabe	Grupo Radioterapia	Diferença absoluta
2	62%	55%	7%
3	55%	45%	10%

- -> **Sobrevida livre de progressão:** Na mediana de sobrevida livre de progressão, o tempo foi de 12,4 meses no grupo de RT isolada e de 17,1 meses no grupo de RT+CT. HR=0,70 (IC95% 0,54-0,90), p=0,006;
- -> **Taxa de resposta:** OR=0,57 (IC95% 0,36 – 0,90), p=0,02.
- Segurança
  - 4 pacientes não suportaram a dose inicial de teste da medicação; 9 pacientes desistiram do uso do cetuximabe devido ao alto grau de toxicidade;

- **Estudo Bonner et al, 2010(17):**

O estudo Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival, foi um estudo de up date dos resultados do estudo Boner et al, 2006, acima descrito, no qual as informações coletadas até o follow-up de 5 anos geraram novos resultados.

**Resultados:**

- O desfecho primário, controle da doença, não foi verificado após os 3 anos do estudo anterior.
- Desfechos secundários (as avaliações de sobrevida livre de doença e as taxas de resposta também não foram avaliadas neste estudo de seguimento do 5° ano):
  - -> Sobrevida geral: Na mediana de sobrevida geral, o tempo foi de 29,3 meses (IC95% 20,6 – 41,4) no grupo de RT isolada e de 49 meses (IC95% 32,8 – 69,5) no grupo de RT+CT, p=0,03. HR=0,74 (IC95% 0,55-0,97) – Estes valores são os mesmos do estudo anterior.

**TABELA 3. TAXA DE SOBREVIDA GERAL APRESENTADA EM DIFERENÇA ABSOLUTA**

Taxa de Sobrevida			
Ano	Grupo Radioterapia + Cetuximabe	Grupo Radioterapia	Diferença absoluta
5	45,6	36,4	9,2

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar a melhor evidência científica sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na Tabela 4, 5 e 6, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos de extensão sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

TABELA 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA NA PESQUISA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - VIA PUBMED

Busca	Termos de busca	Citações encontradas
#1	(cetuximab OR cetuximabe)	3.453
#2	(head OR neck) AND (cancer OR neoplasms)	110.650
#3	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	4.008.971
#4	#1 AND #2 AND #3 AND filter RCT	20

TABELA 5. ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA NA PESQUISA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - COCHRANE

Busca	Termo de busca	Citações encontradas
1	Cetuximab	186
2	Filtro: (head OR neck) e (cancer OR neoplasms) / ECR	13
3	1 + 2	16

TABELA 6. ESTRATÉGIA DE PESQUISA UTILIZADA NA PESQUISA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - VIA BIREME/LILACS

Busca	Termo de busca	citações encontradas
1	Cetuximab / Cetuximabe	10

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na TABELA 4, TABELA 5, TABELA 6 foram verificados os “artigos relacionados” dos estudos incluídos, por meio da ferramenta *related articles* do *Pubmed*, assim como as referências dos artigos incluídos, visando localizar estudos relevantes adicionais.

A busca realizada na *Cochrane Library* obteve como resultado 186 referências (entre revisões sistemáticas e de ensaios clínicos): 3 revisões sistemáticas e 183 ensaios clínicos registrados na base CENTRAL. Destas, a partir da leitura dos títulos e resumos, foram pré-selecionadas 9: 3 revisões sistemática e 6 referências de estudos clínicos. A busca realizada no Medline obteve como resultado 20 referências, entre as quais inicialmente foram selecionadas 6: 1 estudo já apresentados pelo

demandante (e seus desdobramentos, num total de 2 referências). A busca realizada na LILACS via BIREME obteve como resultado 10 referência, no qual nenhum estudo foi selecionado.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 3 estudos, sendo 1 revisão sistemática e 2 ensaios clínicos, sendo que 1 dos ensaios é um *update* de seguimento do primeiro estudo. Ambos os estudos foram apresentados pelo demandante como evidência da eficácia do cetuximabe.

#### EVIDÊNCIA CLÍNICA – CONITEC:

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não encontrou estudos adicionais e apresenta a análise crítica do estudo recuperado na pesquisa realizada nas bases de dados de literatura científica em busca da melhor evidência disponível para avaliar a eficácia da tecnologia.

No estudo Bonner et al (2006) e seu complemento de segmento do acompanhamento de 5 anos, Bonner et al (2010), dado a tabela de nível de evidência de Oxford, este ensaio clínico, foi classificado pela classificação de Oxford 2.1(18), como nível 2 de evidência. No entanto, a própria classificação de Oxford e o GRADE workgroup(19) indicam que a recomendação deste nível pode variar se a evidência apresentar qualidade do estudo duvidosa, entre elas os aspectos de imprecisão, evidência indireta, Inconsistência e tamanho do efeito.

A escala de JADAD apresentada como avaliação da qualidade metodológica do estudo foi muito utilizada no passado, mas atualmente o conhecimento sobre os riscos de viés evoluíram e naturalmente outros aspectos devem ser avaliados para identificar possíveis vieses que podem influenciar o resultado do estudo. Desta forma, a Secretaria-executiva da CONITEC avaliou a qualidade do estudo de Bonner et al (2006)(16) pelas diretrizes do (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) GRADE workgroup(19) e da Oxford(18).

O estudo de Bonner et al (2006)(16) demonstra que o estudo foi randomizado mas não está claro como foi feito o processo de randomização, mas os grupos apresentam características na linha de base similares, e o tratamento de radioterapia foi similar em ambos os grupos, sendo a única diferença o uso associado do cetuximabe. O estudo descreve a exclusão de 4 pacientes que foram alocados para receber cetuximabe mas que não entraram para análise dos efeitos adversos, além disso há descrição de alguns problemas relacionados a não suportar as doses de cetuximabe, mas não há descrição clara do número de perdas ao longo do estudo, principalmente em relação a quantidade de pacientes censurados e o método de como estes dados foram considerados. Os pacientes e o intervencionista não poderiam estar “cegados” da intervenção, neste estudo, desta forma, grande esforço deveria ser feito para que a análise dos dados, subjetivos, fosse realizado de forma independente e/ou cega. A avaliação dos resultados de progressão e resposta ao tratamento foi realizado por um comitê independente. A coleção e tratamento dos dados foi realizado por uma empresa chamada ImClone Systems (subsidiada pela Eli Lilly Company), que é líder no mercado no tratamento de anticorpos monoclonais. Além disso,

os dados receberam análise final do Dr. Bonner e dos outros autores que declararam seu conflito de interesse com pagamentos de consultoria a empresa Merck SA que subsidiou todo o estudo.

Os resultados foram analisados na unidade de tempo para o evento, uma mensuração muito comum para análise de sobrevida. O *endpoint* primários foi a duração do controle loco-regional, definida como a não identificação de progressão da doença loco-regional. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevida geral, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta geral e segurança. A medida utilizada para detectar o tamanho do efeito foi detectado pelo *Hazard Ratio* (HR), derivado da análise de regressão de Cox e por análise da diferença de tempo de sobrevida pela sobrevida mediana de ambos os grupos. Para análise da diferença entre as curvas, a probabilidade de erro do tipo I foi utilizado no nível padrão,  $p < 0,05$ . O estudo utilizou o teste de log-rank, recomendado pelos livros textos de estatística para o contexto do estudo(20)(21)(22).

O estudo apresenta a curva de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e a diferença entre os grupos foi testada pelo teste de log-rank por estratificação, no qual apresentou um valor de  $p < 0,05$ , apresentando a diferença entre os a duração mediana entre os grupos de 9,5 meses a mais no controle loco-regional, que significa não progressão da doença e não resposta ao tratamento (24,4 meses para o grupo que associou o cetuximabe – 14,9 meses para o grupo de radioterapia isolada), e uma diferença de 19,7 meses para a mediana de sobrevida geral (49 meses para o grupo que associou o cetuximabe e 29,3 meses para o grupo de radioterapia isolada), entretanto, não está claro se estes valores foram corrigidos pelas variáveis confundidoras, não há indicação no texto. Desta forma, se levarmos em consideração os dados sem qualquer correção, como foi feito para alcançar os resultados citados acima, a redução do risco absoluto (RRA) alcançado pela adição do cetuximabe, no primeiro, segundo e terceiro ano foi de 8%, 9% e 13%, respectivamente, para o controle locoregional e de 7% e 10% para o segundo e terceiro ano de sobrevida geral. No estudo complementar de Bonner et al (2010)(17), os autores obtiveram mais informações de pacientes censurados e demonstraram que a diferença na mediana de sobrevida geral foi similar, 19,7 meses. Mas a sobrevida geral de pacientes no 5º ano de seguimento foi de 45,6% no grupo que associou o cetuximabe e de 36,4% no grupo de radioterapia isolado, mostrando uma diferença de redução de risco de 10,2%.

Os autores descrevem no primeiro estudo uma redução no risco de 32%, retirado do HR (0,68; IC95: 0,52 – 0,89) extraído da análise de regressão de Cox. Os autores não descrevem quais foram as variáveis independentes utilizadas para a análise de regressão e só apresentam o HR, mas é importante lembrar que o limite superior do IC95% mostra que a diferença pode chegar a 11% na redução do risco. Além disso, Symons e Moore(23), mostraram que as medidas de tamanho do efeito, HR, risco relativo (RR) e Odds Ratio (OR) não representam a mesma magnitude. Symons e Moore(23), descrevem com clareza que o HR é uma razão de taxas (Rates) que são derivados de modelos estatísticos padronizados, e demonstram que a similaridade e a disparidade entre estas três medidas dependem de 3 fatores: o tempo de seguimento, a taxa média de ocorrência do *endpoint* e o risco do grupo “exposto” em relação ao grupo de referência. Quando a taxa média de ocorrência e o risco é baixo o HR, RR e o OR são

medidas de tamanho do efeito similares, no entanto, a diferença entre as medidas aparece como produto do aumento destas três variáveis. De forma geral o HR não é uma medida tão superestimada como o OR, mas é sempre maior que o RR ( $RR < HR < OR$ ). Neste estudo duas variáveis aumentam o desvio, a taxa média de ocorrência e o risco entre os grupos é grande. Portanto, atribuir 32% de redução de risco como controle loco-regional e 26% na redução do risco de morte não é verídico. Além disso, para medir o efeito sobre a taxa de resposta o autor utiliza a medida de  $OR=0,57$ ;  $IC_{95}$ , 0,36 – 0,90). A primeira observação crítica é que a amplitude do  $IC_{95\%}$  é muito amplo, e o segundo é que dado que OR superestima o valor da probabilidade relativa, utilizamos a fórmula de Zhang e Yu, para melhorar a estimativa relativa da probabilidade da taxa de resposta, encontramos um tamanho de efeito de  $RR=0,78$  e não de 0,57, calculado pelo OR.

Em adição a estas evidências dos dois ensaios apresentados, uma revisão sistemática(24), ampla, do uso do cetuximabe no tratamento do CCECP não encontrou mais ensaios além do estudo de Bonner et al, (2006 e 2010), para o cenário proposto pelo demandante à CONITEC. A revisão recuperou uma ampla quantidade de estudos que utilizaram o cetuximabe de alguma forma e descreve que o a droga mostrou-se, ter um consistente efeito antineoplásico, nos estudos revisados. No entanto, há três problemas na interpretação deste estudo fase III, o primeiro é que a população estudado não foi composta de pacientes contra-indicados ao uso da quimioterapia, segundo que a maioria das taxas de respostas foram vistas na orofaringe e terceiro que na análise de subgrupos não há n amostral suficiente deixando um nível de incerteza muito alto.

Por fim, concluímos que os estudos de Bonner et al(16)(17) demonstra que o cetuximabe tem eficácia no tratamento de CCECP e que pode fazer parte do “armamento” do especialista, no entanto, dado a magnitude de efeito do tratamento que está comprometida pelos viéses apontados pela análise crítica e a forma de descrição e interpretação dos dados, esta terapia não promove suporte suficiente para uso de larga escala para todos os pacientes e sublocais.

#### **4.2 Análise de Custo-efetividade**

Os demandantes dessa proposta apresentaram 3 estudos de avaliação econômica da literatura, com o objetivo de promover evidência de custo-efetividade do uso do cetuximabe no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) localmente avançado em pacientes não elegíveis para quimio-radioterapia, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foram recuperados através de busca no Medline por estudos econômicos que tenham avaliado a custo-efetividade do cetuximabe associado à radioterapia em comparação à radioterapia isolada no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado.

1 - O estudo de Brown B. et al, 2008(25) realizou uma análise de custo-utilidade do tratamento com Cetuximabe + radioterapia (RT) versus RT em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado com intolerância ou sem indicação para quimio-radioterapia. O



estudo foi desenvolvido sob a perspectiva do sistema de saúde de 5 países: Bélgica, França, Itália, Suíça e Reino Unido. Os parâmetros de eficácia e segurança foram baseados no estudo de Bonner et al, 2006(16). O resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para os cinco países variou de 7.538 euros a 10.836 euros por QALY salvo.

2 - O estudo de Griffin S. et al, 2009(26) descreveu uma análise de custo-utilidade do tratamento com ERT versus RT em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) localmente avançado com intolerância ou sem indicação para quimio-radioterapia, sob a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido, submetido para avaliação pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). O resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 6.390 libras/QALY salvo.

3 - Chan AL. et al, 2011(27) realizaram também análise de custo-utilidade do tratamento com ERT versus o tratamento com RT em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente (CCECP) avançado, sob a perspectiva dos pagadores (Bureau of National Health Insurance – BNHI) em Taiwan. A estrutura do modelo foi baseada em uma árvore de decisão e os dados clínicos obtidos do estudo de Bonner et al, 2010. O padrão de uso de recursos foi estimado através de um painel de especialistas e valorado de acordo com a tabela de reembolso do BNHI (valores de 2007). O resultado de razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de 36.992 dólares/QALY salvo.

Além dos estudos de literatura, o demandante encaminhou um estudo de avaliação econômica nacional:

#### **Objetivo**

Realizar uma análise de custo-efetividade da terapia combinada de cetuximabe mais radioterapia (ERT) versus radioterapia isolada (RT), em primeira linha, no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) localmente avançado em pacientes não elegíveis para quimio-radioterapia, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **População-Alvo**

Pacientes com diagnóstico de CCECP localmente avançado não elegíveis para quimio-radioterapia.

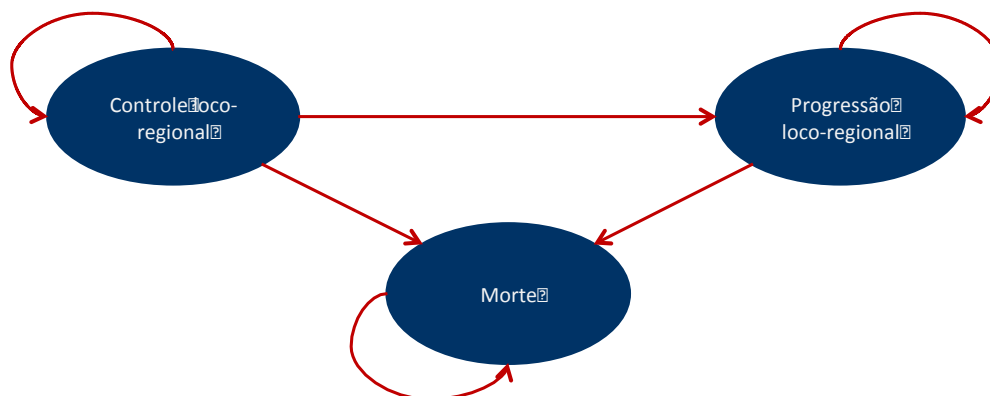
#### **Estrutura do Modelo**

Foi elaborado um modelo que simulou a progressão da doença através de alguns estágios evolutivos, baseados em estados de Markov, Figure 1.

Os estados de saúde descritos no modelo incluíram as seguintes condições: controle loco-regional, progressão da doença loco-regional e óbito.

Considerou-se que todos os pacientes iniciariam o modelo com doença loco-regional controlada e teriam o risco de progressão ou óbito avaliado a cada ciclo do modelo. Pacientes com progressão da doença seriam acompanhados com risco de óbito.

**FIGURE 1. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV**



O tempo de evolução analisado foi dividido em períodos de 4 meses. O período de 4 meses foi adotado por retratar o tempo necessário para administração do esquema terapêutico inicial nas duas modalidades de tratamento e permitir as transições entre os estados de saúde considerados no modelo.

Três diferentes horizontes de tempo foram analisados: 5 anos, 10 anos e *lifetime*, equivalente ao cenário em que 99% dos pacientes já haviam progredido para óbito.

Na ausência de informações nacionais sobre a história natural da doença em questão, faixas plausíveis para os parâmetros do modelo foram obtidas de análise crítica da literatura.

O demandante se apoiou nos dados gerados pelo único estudo encontrado na literatura(17). Para a análise de 5 anos foram utilizados os dados de sobrevida global e controle loco-regional extraídos das curvas de Kaplan-Meier. Para as análises de 10 anos e *lifetime*, foram extrapoladas as curvas de sobrevida.

Como já mencionado acima, as curvas de sobrevida dos estudos não apresentam clareza se as curvas apresentadas são as curvas com correção das variáveis confundidoras, como na análise do seguimento de 5 anos foi realizada nos testes estatísticos.

Os custos diretos relacionados a intervenção e ao tratamento dos efeitos adversos, ambos, apresentam-se com referência e estão de acordo com sua fonte de dado. Procedimentos do SUS (SIGTAP) e Revista Simpro.

O modelo considerou o valor de R\$ 453,61 para a apresentação do cetuximabe (Erbix<sup>TM</sup>) com 100 mg. Este valor corresponde ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 0% publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos<sup>1</sup>.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), apresentados na TABELA 7.

TABELA 7. RESULTADOS DOS CUSTOS E DE ANOS DE VIDA

	RT	ERT	Incremental	RCEI
Meses de vida (5 anos)	34,23	39,14	4,90	R\$ 34.900,97
Custo total (5 anos)	R\$ 10.301,39	R\$ 24.566,75	R\$ 14.265,37	
Meses de vida (10 anos)	42,31	52,00	9,68	R\$ 17.895,81
Custo total (10 anos)	R\$ 10.988,70	R\$ 25.431,54	R\$ 14.442,84	
Meses de vida (lifetime)	45,25	59,18	13,93	R\$ 12.762,83
Custo total (lifetime)	R\$ 11.238,38	R\$ 26.049,18	R\$ 14.810,80	

O demandante também apresentou a análise de sensibilidade probabilística, mas não descreve de onde retirou a margem de 10% para a utilização do valor como referência para o desvio padrão.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada simulando 1.000 iterações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Os resultados estão apresentados na, FIGURA 6.

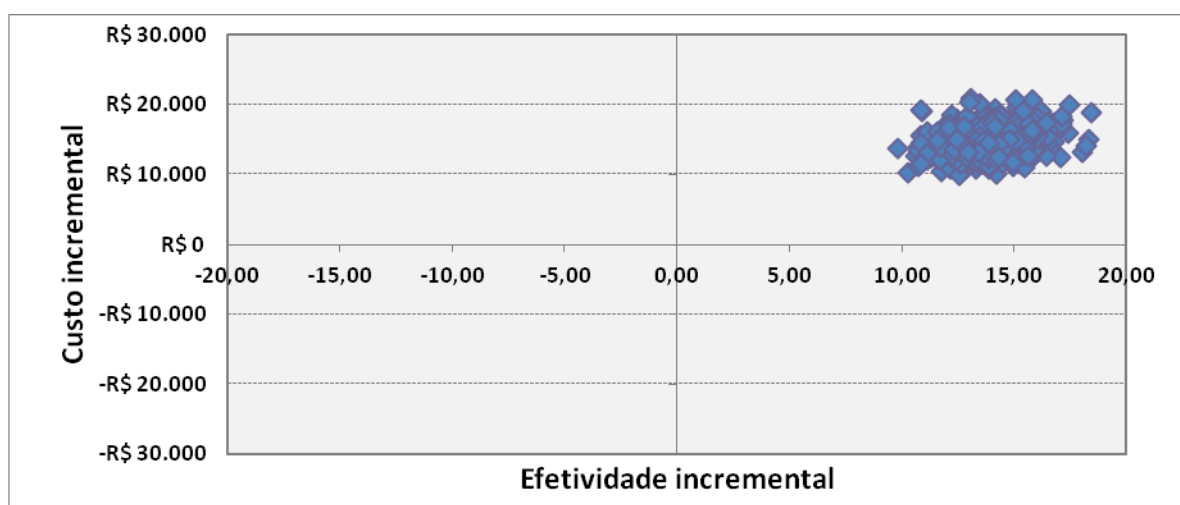


FIGURA 6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

O demandante apresenta de forma clara qual é a “questão do estudo” apresentada. Com o cetuximabe como tecnologia a ser incorporada ao SUS no tratamento do CCECP de pacientes intolerantes ao protocolo de quimiorradioterapia, apresentando um estudo de custo-efetividade.

Os pacientes alvo desta demanda, são pacientes com características diferentes dos pacientes estudados no ensaio clínico apresentado como evidência de eficácia, no estudo, os pacientes não são contra-indicados ao uso da quimiorradioterapia, e o que é muito difícil, o estudo não envolve pacientes brasileiros.

O horizonte temporal foi simulado em 5 anos, 10 anos e *lifetime*. O horizonte temporal de 5 anos utiliza dados gerados direto do ensaio clínico com seguimento de 5 anos. Já os valores de transição para o estudo de com horizonte temporal de 10 anos e o *lifetime* são dados extrapolados da curva de Kaplan Meier.

O demandante deixa bem claro que a perspectiva do estudo é do Sistema Único de Saúde (SUS), assim justificando o uso somente dos custos diretos e dos desfechos em saúde, correlacionando-os em uma análise final de custo-efetividade e as diferenças apresentadas pelo custo-efetividade incremental. Mas, algumas quantidades de tratamento de efeitos adversos apresentam como referencia o especialista, mas não traz nenhum tipo de caracterização do profissional contatado.

As medidas de desfechos para o estudo de horizonte temporal de 5 anos apresenta-se explícita em uma planilha, com fácil calculo dos anos de vida em cada estratégia, no entanto, o método para obtenção dos valores não foram citados e os dados extrapolados para o estudo de horizonte temporal de 10 anos e *lifetime*, são obscuros e não apresentam referência do método utilizado e são apresentados somente os resultados finais.

Os dados, foram retirados do estudo de Bonner et al (2006 e 2010) que é um estudo que apresenta alguns vieses e é evidência única da eficácia desta tecnologia. Na análise de sensibilidade, não foi utilizado este intervalo. O demandante apresenta a evidência como um estudo com qualidade 3 na escala de JADAD. Mas analisamos o estudo pela escala de Oxford e classificamos com nível 2 de evidência, apresentando alguns itens que rebaixam a qualidade.

O modelo apresentado, é simples mas é objetivo em relação aos estados de Markov que interessam no impacto da doença. Mas não é apresentado justificativa do modelo e nenhuma referência de validade interna do modelo, e nenhuma ponderação ou citação de outros modelos consolidados foi apresentado.

No estudo apresentado, não foi utilizados nenhuma análise de subgrupo, apesar da doença ser ampla (cabeça e pescoço), se observado com atenção, o ensaio apresentado demonstra que a taxa de resposta poderiam variar bastante, mas a incerteza gerada deixa o modelo sem robustez. Apesar da análise de sensibilidade ter sido apresentada, os valores de desvio padrão não apresentam referência de sua estimativa.

## 4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada pelo demandante com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do cetuximabe no tratamento de pacientes com CCECP, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de 5 anos.

Foram criados dois cenários, um cenário base e um cenário alternativo.

### Cenário base

Seguindo a recomendação da CONITEC, foi elaborada no cenário base uma análise de impacto orçamentário, considerando a abordagem epidemiológica, na qual o número de pacientes elegíveis ao tratamento é estimado com base em dados de prevalência da doença e segmentação dos pacientes através dos seus estágios de evolução e depois foi apresentado um cenário alternativo, denominado pelo demandante como “mais real”.

De acordo com dados do Globocan<sup>2</sup>, estima-se para o ano de 2012 a existência de 49.877 pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Brasil. Destes, estima-se que 23.561 pacientes apresentem doença localmente avançada (estágios II e III) e que 92% destes pacientes sejam atendidos pelo Sistema Único de Saúde. Dentre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado estima-se ainda que 8% apresentem intolerância a tratamentos quimioterápicos a base de platina<sup>3</sup> e sejam elegíveis ao tratamento com cetuximabe. O número estimado de pacientes elegíveis por ano ao tratamento estaria entre 1.734 pacientes em 2012 a 1.791 em 2017, como detalhado na TABELA 8.

**TABELA 8. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM CETUXIMABE ASSOCIADO À RADIOTERAPIA ENTRE 2012 E 2017 - CENÁRIO BASE**

Ano	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Câncer de cabeça e pescoço - Doença ativa	49.877	50.183	50.513	50.860	51.203	51.526
Doença ativa localmente avançada (estágios II e III)	23.561	23.704	23.859	24.021	24.180	24.332
Pacientes atendidos pelo SUS	21.676	21.808	21.950	22.099	22.246	22.385
% Intolerância a cisplatina	8%	8%	8%	8%	8%	8%
Pacientes com intolerância a cisplatina elegíveis a cetuximabe	<b>1.734</b>	<b>1.745</b>	<b>1.756</b>	<b>1.768</b>	<b>1.780</b>	<b>1.791</b>

Considera-se que pacientes iniciando o tratamento em 2013 seriam seguidos por até 5 anos no modelo. Pacientes iniciando o tratamento em 2014 seriam seguidos por até 4 anos e assim por diante.

No cenário base foi considerado que 100% dos pacientes seriam tratados com radioterapia, portanto foi aplicada a mortalidade associada a pacientes tratados com radioterapia ao longo dos anos TABELA 9.

**TABELA 9. PERCENTUAL DE PACIENTES VIVOS AO LONGO DOS ANOS DE ACOMPANHAMENTO**

Ano de tratamento	Radioterapia	Cetuximabe + Radioterapia
1	74%	78%
2	55%	64%
3	45%	56%
4	40%	55%
5	36%	46%

**TABELA 10. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO BASE (100% DOS PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA)**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	1.745	468	459	397	336
2	0	1.288	345	339	293
3	0	0	964	258	253
4	0	0	0	786	211
5	0	0	0	0	698
<b>Total</b>	<b>1.745</b>	<b>1.756</b>	<b>1.768</b>	<b>1.780</b>	<b>1.791</b>

No cenário projetado após a incorporação do cetuximabe considera-se que, a partir do ano de 2013, o cetuximabe começaria a aumentar sua participação de mercado após a incorporação, atingindo 100% do mercado alvo em 2016, como detalhado na TABELA 11.

**TABELA 11. MARKET-SHARE ESTIMADO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE**

Market-share	2013	2014	2015	2016	2017
Radioterapia isolada	95,00%	90,00%	75,00%	50,00%	0,00%
Cetuximabe + Radioterapia	5,00%	10,00%	25,00%	50,00%	100,00%

Neste cenário após a incorporação de cetuximabe foi projetado o número de pacientes em acompanhamento tratados com cetuximabe associado a radioterapia ou radioterapia isolada de acordo

com o market-share. Este market-share foi aplicado para estimar o número de novos pacientes iniciando tratamento com cetuximabe associado a radioterapia ou radioterapia isolada. Ao longo dos anos foi aplicada a mortalidade associada a cada tratamento para projetar o número de pacientes vivos em acompanhamento.

A TABELA 12 detalha o número de pacientes em tratamento com cetuximabe associado a radioterapia e a TABELA 13 detalha o número de pacientes tratados com radioterapia isolada neste cenário, na estimativa do demandante.

**TABELA 12. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO BASE (PARTE DOS PACIENTES TRATADOS COM CETUXIMABE + RADIOTERAPIA)**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	87	47	115	199	336
2	0	68	36	89	154
3	0	0	56	30	73
4	0	0	0	49	26
5	0	0	0	0	48
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>115</b>	<b>207</b>	<b>366</b>	<b>637</b>

**TABELA 13. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO BASE (PARTE DOS PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA ISOLADA)**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	1.658	421	344	199	0
2	0	1.224	311	254	147
3	0	0	916	233	190
4	0	0	0	746	190
5	0	0	0	0	663
<b>Total</b>	<b>1.658</b>	<b>1.645</b>	<b>1.571</b>	<b>1.432</b>	<b>1.189</b>

Os custos médios por ano de acompanhamento foram obtidos do modelo de custo-efetividade previamente desenvolvido, considerando-se os custos médios por paciente vivo em acompanhamento, sem desconto a valor presente.

**TABELA 14. CUSTO DE TRATAMENTO POR ANO DE SEGUIMENTO**

Ano de tratamento	Radioterapia	Cetuximabe + Radioterapia
1	R\$9.393,88	R\$23.387,56
2	R\$1.010,02	R\$880,63
3	R\$751,71	R\$692,24
4	R\$862,06	R\$756,11
5	R\$1.067,68	R\$747,28

O demandante afirma que os custos médios anuais foram multiplicados pelo número de pacientes estimados em tratamento com cetuximabe associado à radioterapia ou radioterapia isolada a cada ano. Para pacientes diagnosticados no ano de 2013, foi atribuído o custo do primeiro ano de tratamento em 2013, do segundo ano de tratamento em 2014 e assim por diante, até o quinto ano de tratamento. Para pacientes diagnosticados em 2014, foi atribuído o custo do primeiro ano de tratamento em 2014, do segundo ano de tratamento em 2015 e assim por diante até o quarto ano de tratamento. O mesmo raciocínio foi repetido para todos os anos e foram calculados os custos totais anuais para os próximos 5 anos, para cada uma das alternativas de tratamento.

A TABELA 15 apresenta o custo total estimado no cenário atual, em que 100% dos pacientes são tratados com radioterapia isolada. Na TABELA 16 são calculados os custos totais esperados para o cenário projetado após a incorporação de cetuximabe associado à radioterapia, em que parte dos pacientes seriam tratados com cetuximabe associado à radioterapia e os demais com radioterapia isolada.

**TABELA 15. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE - CENÁRIO BASE**

		Ano do diagnóstico				
Ano de seguimento		2013	2014	2015	2016	2017
1	9	R\$16.392.32	R\$4.396.785	R\$4.310.458	R\$3.730.726	R\$3.153.778
2		R\$0	R\$1.300.854	R\$348.918	R\$342.067	R\$296.061
3		R\$0	R\$0	R\$724.408	R\$194.302	R\$190.487
4		R\$0	R\$0	R\$0	R\$677.317	R\$181.671
5		R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$745.242
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>R\$16.392.32</b>	<b>R\$5.697.639</b>	<b>R\$5.383.784</b>	<b>R\$4.944.412</b>	<b>R\$4.567.239</b>



**TABELA 16. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE - CENÁRIO BASE**

Ano do diagnóstico					
Ano de seguimento	2013	2014	2015	2016	2017
1	R\$17.613.277	R\$5.051.755	R\$5.915.735	R\$6.509.478	R\$7.851.828
2	R\$0	R\$1.295.451	R\$346.019	R\$334.964	R\$283.765
3	R\$0	R\$0	R\$726.843	R\$195.608	R\$193.688
4	R\$0	R\$0	R\$0	R\$680.430	R\$183.341
5	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$743.514
<b>Total</b>	<b>R\$17.613.277</b>	<b>R\$6.347.206</b>	<b>R\$6.988.597</b>	<b>R\$7.720.480</b>	<b>R\$9.256.136</b>

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

**TABELA 17. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS - CENÁRIO BASE**

Impacto orçamentário	2013	2014	2015	2016	2017
Cenário atual	R\$16.392.32	R\$5.697.639	R\$5.383.784	R\$4.944.412	R\$4.567.239
Cenário projetado	R\$17.613.27	R\$6.347.206	R\$6.988.597	R\$7.720.480	R\$9.256.136
<b>Incremental</b>	<b>R\$1.220.94</b>	<b>R\$649.568</b>	<b>R\$1.604.813</b>	<b>R\$2.776.068</b>	<b>R\$4.688.896</b>

O resultado da análise de impacto orçamentário no cenário base projeta um gasto adicional de aproximadamente R\$ 1,2 milhões no primeiro ano após a incorporação do cetuximabe e R\$ 10,9 milhões em 5 anos.

***Cenário alternativo***

Foi projetado um cenário alternativo de impacto orçamentário, considerado mais realista, no qual o número de pacientes elegíveis foi projetado a partir do número de pacientes atualmente tratados no SUS com quimioterapia para o câncer de cabeça e pescoço.

Entre os anos de 2008 e 2011, o número de autorizações para procedimentos de quimioterapia para pacientes com tumores de cabeça e pescoço variou de 7.431 a 13.769 (DATASUS código 03.04.04.006-1). De acordo com a opinião de especialistas cada paciente necessita em média de 2 meses de tratamento, levando à estimativa do número de pacientes com CCECP localmente avançado sem intolerância a quimio-radioterapia tratados por ano. Estima-se que estes pacientes representem 92% do total de pacientes com CCECP localmente avançado, uma vez que espera-se que 8% dos pacientes apresentem comorbidades (insuficiência renal e distúrbios cardíacos, sobretudo insuficiência cardíaca), sendo contra-indicados ao uso de platina.

**TABELA 18. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM CETUXIMABE ASSOCIADO À RADIOTERAPIA ENTRE 2008 E 2011 - CENÁRIO ALTERNATIVO**

Parâmetros	% Pacientes	2008	2009	2010	2011
APACS de quimioterapia autorizadas	-----	7.431	10.892	12.665	13.769
Pacientes com CCECP localmente avançado sem intolerância a platina (considerando em média 2 meses de tratamento)	92,00%	3.716	5.446	6.333	6.885
Pacientes com CCECP e com comorbidades (Insuficiência renal e distúrbios cardíacos)	8,00%	323	474	551	599
Pacientes com CCECP localmente avançado	100,00%	4.039	5.920	6.883	7.483

Considerando-se que 8% do total de pacientes com CCECP localmente avançado seriam elegíveis ao tratamento com cetuximabe associado à radioterapia e projetando-se um crescimento anual do número de pacientes tratados equivalente ao observado entre 2010 e 2011, seriam esperados 695 pacientes iniciando tratamento em 2013. A mesma lógica foi utilizada para projetar o número de pacientes tratados até 2017.

**TABELA 19. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM CETUXIMABE ASSOCIADO À RADIOTERAPIA ENTRE 2013 E 2017 - CENÁRIO ALTERNATIVO**

Parâmetros	2013	2014	2015	2016	2017
APACS de quimioterapia autorizadas	15.977	17.081	18.185	19.289	20.393
Pacientes com CCECP localmente avançado sem intolerância a platina	7.989	8.541	9.093	9.645	10.197
Pacientes com CCECP e com comorbidades (Insuficiência renal e distúrbios cardíacos)	695	743	791	839	887

Pacientes com CCECP localmente avançado - Total	8.683	9.283	9.883	10.483	11.083
---	-------	-------	-------	--------	--------

Considera-se que pacientes iniciando o tratamento em 2013 seriam seguidos por até 5 anos no modelo. Pacientes iniciando o tratamento em 2014 seriam seguidos por até 4 anos e assim por diante, como detalhado na TABELA 20. O mesmo racional descrito no cenário base foi considerado para estimar o número de pacientes tratados com radioterapia isolada no cenário atual, anterior à incorporação do cetuximabe.

**TABELA 20. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO ALTERNATIVO (100% DOS PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA)**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	695	230	237	224	209
2	0	513	170	175	165
3	0	0	384	127	131
4	0	0	0	313	104
5	0	0	0	0	278
<b>Total</b>	<b>695</b>	<b>743</b>	<b>791</b>	<b>839</b>	<b>887</b>

Considerou-se também que ao longo dos anos o cetuximabe ganharia participação de mercado. O número de pacientes tratados com cetuximabe associado à radioterapia ou radioterapia isolada após a incorporação de cetuximabe está detalhado na TABELA 21 e TABELA 22 , respectivamente.

**TABELA 21. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO ALTERNATIVO (PARTE DOS PACIENTES TRATADOS COM CETUXIMABE + RADIOTERAPIA)**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	35	23	59	112	209
2	0	27	18	46	87
3	0	0	22	15	38
4	0	0	0	19	13

5	0	0	0	0	19
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>50</b>	<b>99</b>	<b>192</b>	<b>366</b>

**TABELA 22. NÚMERO DE PACIENTES EM DIFERENTES FASES DE ACOMPANHAMENTO AO LONGO DOS ANOS - CENÁRIO ALTERNATIVO (PARTE DOS PACIENTES TRATADOS COM RADIOTERAPIA ISOLADA)**

Ano do diagnóstico					
Ano de seguimento	2013	2014	2015	2016	2017
1	660	207	178	112	0
2	0	487	153	131	83
3	0	0	365	114	98
4	0	0	0	297	93
5	0	0	0	0	264
<b>Total</b>	<b>660</b>	<b>694</b>	<b>695</b>	<b>655</b>	<b>538</b>

Os custos médios por ano de acompanhamento foram obtidos do modelo de custo-efetividade previamente desenvolvido, como apresentado. O mesmo racional anteriormente descrito foi aplicado para cálculo do custo total de tratamento antes ou após a incorporação do cetuximabe.

A TABELA 23 apresenta o custo total estimado no cenário atual, em que 100% dos pacientes são tratados com radioterapia isolada. Na TABELA 24 são calculados os custos totais esperados para o cenário projetado em que os pacientes passariam a ser tratados com cetuximabe associado à radioterapia.

**TABELA 23. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE - CENÁRIO ALTERNATIVO**

Ano do diagnóstico						
Ano de seguimento	de	2013	2014	2015	2016	2017
1		R\$6.528.750	R\$2.160.906	R\$2.230.104	R\$2.102.480	R\$1.964.524
2		R\$0	R\$518.105	R\$171.484	R\$176.975	R\$166.848
3		R\$0	R\$0	R\$288.518	R\$95.495	R\$98.553
4		R\$0	R\$0	R\$0	R\$269.762	R\$89.287
5		R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$296.816
<b>Total</b>		<b>R\$6.528.750</b>	<b>R\$2.679.011</b>	<b>R\$2.690.106</b>	<b>R\$2.644.712</b>	<b>R\$2.616.026</b>

**TABELA 24. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE - CENÁRIO ALTERNATIVO**

Ano de seguimento	Ano do diagnóstico				
	2013	2014	2015	2016	2017
1	R\$7.015.030	R\$2.482.807	R\$3.060.627	R\$3.668.467	R\$4.890.992
2	R\$0	R\$515.953	R\$170.060	R\$173.300	R\$159.918
3	R\$0	R\$0	R\$289.487	R\$96.136	R\$100.208
4	R\$0	R\$0	R\$0	R\$271.002	R\$90.108
5	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$296.127
<b>Total</b>	<b>R\$7.015.030</b>	<b>R\$2.998.760</b>	<b>R\$3.520.174</b>	<b>R\$4.208.906</b>	<b>R\$5.537.354</b>

Calculando a diferença entre os dois resultados acima, estima-se o impacto orçamentário da incorporação do cetuximabe ao Sistema Único de Saúde no cenário alternativo, como detalhado na TABELA 25

**TABELA 25. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS - CENÁRIO ALTERNATIVO**

Impacto orçamentário	2013	2014	2015	2016	2017
Cenário atual	R\$6.528.750	R\$2.679.011	R\$2.690.106	R\$2.644.712	R\$2.616.026
Cenário projetado	R\$7.015.030	R\$2.998.760	R\$3.520.174	R\$4.208.906	R\$5.537.354
<b>Incremental</b>	<b>R\$486.280</b>	<b>R\$319.749</b>	<b>R\$830.068</b>	<b>R\$1.564.194</b>	<b>R\$2.921.327</b>

O resultado da análise de impacto orçamentário projeta um gasto adicional de aproximadamente R\$ 486 mil no primeiro ano após a incorporação do cetuximabe e R\$ 6,1 milhões em 5 anos.

O impacto orçamentário proposto pelo demandante está de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. A fonte dos dados de custo estão de acordo com as bases de consulta citadas, somente a quantidade e o protocolo de tratamento dos efeitos adversos não tem confiabilidade. Um ponto de incerteza, está relacionado aos pressupostos utilizados para identificar o número de potenciais usuários da nova tecnologia, que em parte, dependem de estimativas do próprio demandante, como o *market-share*.

O número inicial de indivíduos que compõem a população de pacientes com CCECP, retirado da Globocan 2008, foi verificado e não foi encontrado o valor descrito pelo demandante. Posteriormente o demandante apresenta um número exato de 23.561 pacientes que apresentam CCECP localmente

avanzado e uma taxa de 92% de usuários do SUS, mas não apresenta referência de onde estes números foram tirados. Posteriormente, o demandante descreve uma taxa de 8% de pacientes contra-indicados ao uso de quimiorradioterapia que serão os potenciais usuários do Cetuximabe e apresentam uma referência de um artigo de comorbidades associada a desfechos em pacientes com CCECP, e pressupõem que comorbidades relacionados a distúrbios cardíacos e renais são os pacientes potenciais de serem contra-indicados a quimioterapia a base de platina, no entanto, a taxa de 8% não foi encontrada, sendo que a análise dos dados variaram esta taxa entre 12 a 18%, dependendo das comorbidades levadas em consideração.

Na estimativa de crescimento populacional, o demandante não especifica a taxa utilizada e não usa a taxa de 1,5% de crescimento populacional observado pela série temporal dos últimos 30 anos, segundo o IBGE. Posteriormente, o market-share proposto pelo demandante é utilizado para gerar o número final de pacientes potenciais ao uso do cetuximabe, mas a planilha apresentada não é compatível com as taxas apresentadas pelo demandante. Quando observam-se a TABELA 12 e TABELA 21. Número de pacientes em diferentes fases de acompanhamento ao longo dos anos - Cenário alternativo (parte dos pacientes tratados com cetuximabe + radioterapia)

Além disso, a análise do impacto orçamentário é dependente da robustez dos dados gerados pela análise do custo-efetividade, no qual baseia a relação de custo-efetividade incremental em dados de eficácia de um único ensaio clínico, que apresenta alguns vieses metodológicos, podendo assim carregar junto a toda análise um desvio no valor do verdadeiro impacto orçamentário.

## 5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

NICE(15)

O NICE, observou em sua análise que os dados de eficácia são retirados de um único ensaio clínico e que a população do estudo não é a mesma da proposta de incorporação (pacientes contra-indicados a quimioterapia a base de platina). O comitê do NCE solicitou ao demandante uma nova avaliação em relação aos subgrupos com status de performance de Karnofsky e concluiu que Karnofsky abaixo de 90% não tinham eficácia a favor do uso associado do Cetuximabe.

O NICE concluiu que cetuximabe em combinação com a radioterapia é custo-efetivo para pacientes com carcinoma de células escamosas, localmente avançado, de cabeça e pescoço que têm uma pontuação de desempenho Karnofsky de status de 90% ou mais e para os quais o tratamento de quimioterapia à base de platina é contra-indicado .

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do cetuximabe para tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é baseada em um ensaio clínico, isolado, com nível de evidência 2 na escala de Oxford(18).

Neste sentido, os resultados apresentados pelos estudos de Bonner et al (16)(17) sugerem eficácia com magnitude de efeito questionável pelos vieses apresentados e pela falta de mais estudos para aumentar a precisão dos resultados e diminuir o grau de incerteza. Toda a análise e extrapolação dos dados sobre esta tecnologia foi testada cientificamente em somente 211 pacientes para ser comparada com a terapia padrão. Além disso, a amostra estudada não apresentava contra-indicação ao uso da quimiorradioterapia e há subgrupos com magnitude de efeito sem poder suficiente de inferência. Desta forma, a avaliação econômica apresentada, tem bom desenho e desenvolvimento do estudo, mas é dependente dos dados de um único ensaio clínico, que utilizados para extrapolar os dados do custo-efetividade com horizonte de tempo de 10 anos e *lifetime*, deixam o grau de incerteza elevado. O estudo de impacto orçamentário foi apresentado segundo as diretrizes metodológicas do Ministério da saúde, dado pressupostos do demandante que poderiam ser questionáveis, principalmente quanto a fonte dos dados pressupostos. Como a tecnologia não apresenta eficácia e segurança robusta, o uso em larga escala para um sistema amplo como o SUS não é o mais indicado, podendo ser restrito a subgrupos mais específicos, já que a tecnologia não é substitutiva e sim uma alternativa para pacientes que recebem contra-indicação a quimiorradioterapia.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 17ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do Cetuximabe (ERBITUX®) para o tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, em pacientes contra-indicados ao uso da quimiorradioterapia. Considerou-se que o único ensaio clínico apresentado, não foi suficientemente robusto para comprovar seu uso no cenário proposto pelo demandante, dado as limitações metodológicas já apontados neste relatório.

Não está claro na proposta do demandante se a contra-indicação a quimiorradioterapia está focada na contra-indicação do uso da cisplatina, já que existem outras opções terapêuticas para o protocolo de quimioterapia disponíveis no SUS.

As análises econômicas apresentadas pelo demandante, cumprindo as exigências do Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, mostram boa estruturação dos estados markoviano, no entanto, além da incerteza da magnitude do efeito do cetuximabe, algumas fontes dos dados de custo, como opinião de especialista, aumentam mais a incerteza das estimativas geradas pela análise de custo-efetividade.

O estudo de impacto orçamentário está extremamente confuso, já que as taxas pressupostas pelo demandante, para identificação dos potenciais usuários da tecnologia, não tem fonte citada e mesmo os cálculos apresentados não mostram equivalência no cálculo, a principal delas é o valor gasto a partir do segundo ano ser menor que o primeiro ano, já que o market-share proposto pelo próprio demandante aumenta ao longo dos anos. Desta forma, o impacto orçamentário apresenta não confiabilidade no sentido de entendimento do potencial gasto do SUS.

Dessa forma, considerando todas as limitações metodológicas de eficácia, custo-minimização e impacto orçamentário já apresentadas, os resultados sugerem que o cetuximabe mostra eficácia para subgrupos muito específicos do câncer de cabeça e pescoço, mas não de forma ampla como proposto pelo demandante.

Diante do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 17ª Reunião Ordinária do plenário, realizada no dia 04/07/2013, recomendaram a não incorporação do cetuximabe no SUS para o tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

## **8. Consulta Pública**

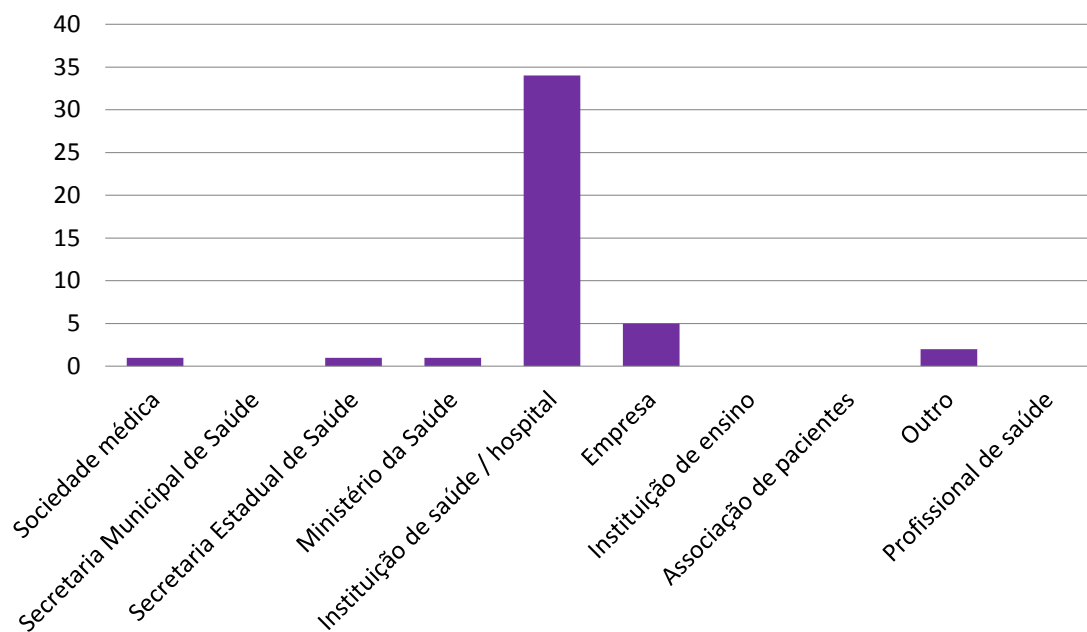
A consulta pública foi realizada entre os dias 26/07/13 e 14/08/13. Foram recebidas 44 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 80, que tratou da demanda sobre “Cetuximabe” (ERBITUX®) para o tratamento do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado (II e IV) em pacientes que são contra-indicados ao uso de terapia baseado em platina. Somente foram consideradas as contribuições de consulta pública que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (gráfico abaixo), 77% (n=34) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospital, 11% (n= 5) de empresas, 5% (n= 2) de



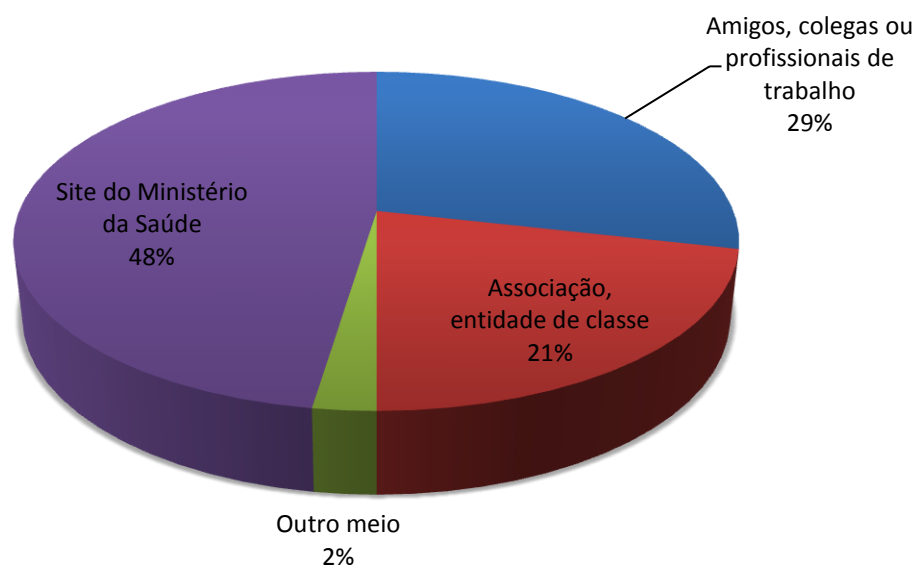
instituições de ensino, 5% (n= 2) de secretarias municipais e estaduais de saúde, uma contribuição da sociedade médica e uma do Ministério da saúde.

### Contribuições Consulta Pública - CETUXIMABE CCECP



A forma com que os participantes da consulta pública tomaram conhecimento da mesma foi principalmente pelo site do Ministério da Saúde (48%), amigos, colegas ou profissionais de trabalho (29%) e por meio de sua associação, entidade de classe (21%). Apenas 2% tomaram conhecimento por outro meio, veja gráfico abaixo.

### Conhecimento sobre esta consulta pública



As 44 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Eficácia da tecnologia (parte 1)	Entre as 44 contribuições, mais de 90% delas são afirmativas da eficácia no uso do cetuximabe associado a radioterapia (com anexo do estudo de Bonner et al. 2010 e o documento do NICE) Parte 1= Eficácia do Cetuximabe + radioterapia.	Sim, é indiscutível a eficácia da associação do cetuximabe no tratamento do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, em alguns subgrupos desta população, quando comparado ao protocolo isolado de radioterapia, como observado no estudo de Bonner et al. No entanto, o SUS já fornece a quimioterapia a base de platina que é o protocolo mais aceito em todo o mundo que utiliza sistema de saúde pública.
Eficácia da tecnologia (parte 2)	Algumas contribuições, citam sua importância da sobrevida alcançada pela associação do cetuximabe em pacientes contra-indicados ao uso da quimioterapia a base de platina, novamente citando o estudo de Bonner et al. 2010 e o documento do NICE. Este é o cenário utilizado no objetivo deste relatório. Parte 2= Eficácia do Cetuximabe + radioterapia vs Radioterapia em pacientes contra-indicados a quimioterapia a base de platina.	Como avaliado no relatório diversos vieses foram encontrados, entre eles a população estudada por Bonner et al. não são pacientes contra-indicados ao uso de quimioterapia a base de platina. Dado o contexto da droga ser incorporada pelo SUS para esta população e adicionarmos a análise crítica dos subgrupos da figura 3 do estudo de Bonner et al. 2010, há um grau de incerteza muito elevado para a incorporação da tecnologia para a população em questão, principalmente em relação ao verdadeiro tamanho da efeito da associação do cetuximabe ao protocolo de radioterapia para todos os locais de câncer de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado. Além disso, a contribuição também anexa em sua

		<p>maioria o documento do NICE, que se avaliado de forma contextualizada aponta os mesmos indicativos de incerteza que a CONITEC observou e delibera a favor da incorporação ao sistema do Reino Unido somente para um pequeno subgrupo com características bem específicas.</p>
<p>Eficácia da tecnologia (parte 3)</p>	<p>Pontos críticos do estudo:            1 – Desenho do estudo e validade interna, uso recomendado pela diretriz do ministério da saúde,            2 - população estudada foi aprovada na bula do produto e n amostral do estudo,            Parte 3= metodologia do estudo</p>	<p>1 – A CONITEC apontou críticas quanto a avaliação da qualidade do ensaio clínico para apontar pontos de incerteza, independente do nome da escala. Dentre elas, a incerteza em relação ao tamanho do efeito, comunicado no estudo pelo Hazard Ratio, que pode ter problemas no uso desta medida de forma direta nos estados de transição de modelos. Independente se esta é padrão na forma de comunicação dos resultados do estudo.</p> <p>2 – A aprovação da ANVISA e da Bula não justifica e diminui a incerteza gerada na magnitude do efeito da tecnologia em relação a população alvo deste relatório, e o n amostral, da análise de subgrupos aumenta mais a incerteza da magnitude do efeito da tecnologia.</p>
<p>Análise de custos-efetividade (Problemas na modelagem do estudo)</p>	<p>1 - O modelo econômicos utilizados em outros países,            2 – Dados utilizados para popular o modelo não necessita, como pré-requisito que seja da população brasileira.            3 – Uso de na análise de sensibilidade de desvios de 10%, adotado em virtude da falta de dados disponíveis na literatura.</p>	<p>1 – O uso de modelos econômicos utilizados em outros países, não obrigatoriamente servem para o BRASIL.</p> <p>2 – A necessidade existe para robustez dos modelo, mas sempre é um ponto sensível dos modelos. Mas o CONITEC não aponta a crítica de comparador devido os dados não serem da população brasileira, mas para o tipo de paciente utilizado no</p>

		<p>estudo, que difere da população alvo do demandante. Além disso, o estudo apresenta dados que só alguns subgrupos poderiam se beneficiar da tecnologia, como discutido extensamente neste relatório.</p> <p>3 – Como citado e justificado pelo demandante. A falta de dados para análise de sensibilidade aumenta ainda mais a incerteza dos valores obtidos na análise</p>
Impacto orçamentário (incerteza sobre os valores utilizados)	Os valores utilizados tiveram referencia da GLOBOCAN, de alguns estudos observacionais e da opinião de especialistas.	A CONITEC aceita as referências utilizadas, mas o ponto central está na sua estrutura, no qual subestima o impacto orçamentário gerado ao final da projeção.
Fora de contexto/ sem fundamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 opiniões a favor da incorporação sem nenhum argumento.</li> <li>- 1 relato do uso do cetuximabe no câncer metastático hepático.</li> </ul>	São contribuições importantes do ponto de vista social. O relatório da CONITEC revisa todos os pontos atribuídos nestas contribuições que ajudam a justificar a sua decisão contrária a incorporação, no momento.

Alguns artigos que foram citados ou anexados e encaminhados junto às contribuições durante a consulta pública já tinham sido avaliados e constam neste relatório. A busca realizada pelo demandante e avaliada pela Secretaria Executiva da CONITEC foi bastante ampla e nenhuma evidência relevante foi ignorada na análise. As contribuições que incluíram referências inéditas foram avaliadas, porém as mesmas não apresentaram fatos novos ou evidências. A empresa demandante apresentou documento, comentando as limitações dos estudos apontadas pela CONITEC. Todos os pontos foram avaliados.

## 9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/08/ 2013 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do cetuximabe para o tratamento do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 68/2013.

## 10. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 57, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o cetuximabe para tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o cetuximabe para tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 240, de 11 de dezembro de 2013, pág. 79.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, Schechter NR, Glisson BS, Kies MS, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1171–8.
2. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 Mar 18;355(9208):949–55.
3. Up To Date - Figura 1 [Internet]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F54845&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F54845&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see_link)
4. Up To Date - Figura 2 [Internet]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F65105&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F65105&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see_link)
5. Up To date - Figura 3 [Internet]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F58555&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F58555&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see_link)
6. Up To Date - Figura 4 [Internet]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F78790&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F78790&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see_link)
7. Up To date - Figura 5 [Internet]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F62744&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F62744&topicKey=ONC%2F3398&rank=1%7E150&source=see_link)
8. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br. J. Cancer*. 2005 Apr 25;92(8):1341–8.
9. Instituto Nacional do Cancer (INCA) [Internet]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
10. AMB - Projeto Diretrizes [Internet]. Available from: <http://www.projetodiretrizes.org.br>
11. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>
12. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):92–8.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
14. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003 Nov 27;349(22):2091–8.

- 
15. NICE - guidelines [Internet]. Available from: <http://publications.nice.org.uk/cetuximab-for-the-treatment-of-locally-advanced-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-ta145/consideration-of-the-evidence>
  16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006 Feb 9;354(6):567–78.
  17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21–8.
  18. CEBM - table of evidence [Internet]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
  19. GRADE Workgroup [Internet]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
  20. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Duxbury Press; 2010.
  21. Bland M, Peacock J. *Statistical questions in evidence-based medicine*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2000.
  22. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991.
  23. Symons MJ, Moore DT. Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. *J. Clin. Epidemiol.* 2002 Sep;55(9):893–9.
  24. Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, Gillespie MB. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 2011 May;144(5):676–84.
  25. Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, Schöffski P, Hieke K, Mantovani L, et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008 Oct;11(5):791–9.
  26. Griffin S, Walker S, Sculpher M, White S, Erhorn S, Brent S, et al. Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* 2009 Jun;13 Suppl 1:49–54.
  27. Chan ALF, Leung HWC, Huang S-F. Cost effectiveness of cetuximab concurrent with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Taiwan: a decision-tree analysis. *Clin. Drug Investig.* 2011 Oct 1;31(10):717–26.