

Cetuximabe no Tratamento do Câncer
de Cabeça e Pescoço
Recidivado/Metastático

Nº 148
Junho/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://www.conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA.....	4
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	12
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	12
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	24
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	47
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	48
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	50
9.	DECISÃO	50
10.	REFERÊNCIAS	51



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: CETUXIMABE (ERBITUX®)

Indicação: Câncer de cabeça e pescoço metastático/recidivante

Demandantes: MERCK SA e BIONOVIS 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 câncer de cabeça e pescoço metastático é preferencialmente, quando possível, a ressecção cirúrgica. Os medicamentos mais ativos são o metotrexato, cisplatina, fluorouracil, bleomicina, paclitaxel e docetaxel. Nenhum destes medicamentos resultou em vantagem clínica sobre o tratamento com metotrexato como agente único, que continua a ser o medicamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença recidivada ou metastática. No entanto, os resultados ainda não podem ser considerados bons. Benefício adicional foi obtido com o uso do cetuximabe. Desta forma, alguns pacientes, poderiam ter outra alternativa com o uso do Cetuximabe (Erbix®) associado a quimioterapia, com a intenção de aumentar os efeitos do tratamento sobre o câncer.

Pergunta: O uso de cetuximabe adjuvante à quimioterapia baseada em platina para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço recorrente/metastático é eficaz e seguro quando comparado com a quimioterapia baseada em platina usada isoladamente ou com a quimioterapia mais placebo?

Evidências científicas: Os dois estudos apresentados de eficácia e segurança, são de boa qualidade, e mostram direção de efeito diferentes. O estudo de Burtness et al. (2005) mostra que a associação do cetuximabe a quimioterapia padrão não melhora os resultados de sobrevida global, $p=0,21$. Já o estudo de Vermoken et al. (2008), mostra que o uso adjuvante do cetuximabe mostra aumento de sobrevida global com aumento, na mediana, de 2,7 meses, $HR=0,80$, [IC95% 0,64 a 0,99].

Avaliação econômica: O estudo de avaliação econômica usou um modelo de markov. As diversas fontes utilizadas são robustas, menos as medidas de tamanho do efeito dos efeitos adversos. No entanto, o modelo é simples, objetivo e transparente. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$228.193,99 por ano de vida salvo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O estudo de impacto orçamentário utilizou simulação com dados reais extraídos do DATASUS, tornando a simulação mais próximo da realidade. A



análise está descrita de forma construtiva e de fácil acompanhamento, tornando-o transparente. No entanto, os valores de market-share não tem fonte robusta e poderia influenciar no valor final gerado pela simulação. O impacto orçamentário para os próximos 5 anos foi de aproximadamente R\$411 milhões.

Consulta Pública: Foram recebidas 29 contribuições a favor da incorporação. As informações recebidas não alteraram a recomendação inicial, pois não foram apresentadas novas evidências.

Deliberação da CONITEC: Os membros da CONITEC, presentes na reunião realizada no dia 7/5/2015, consideraram que os estudos disponíveis apresentam incertezas em relação à eficácia comparativa e segurança da tecnologia para indicação solicitada, deliberaram recomendar a não incorporação do cetuximabe no tratamento do câncer de cabeça e pescoço metastático. Foi assinado o Registro de Deliberação nº121/2015.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de cabeça e pescoço é definido por bases anatômicas e topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Esta estrutura orofaríngea pode ser dividida em 5 partes, como descritos abaixo.

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

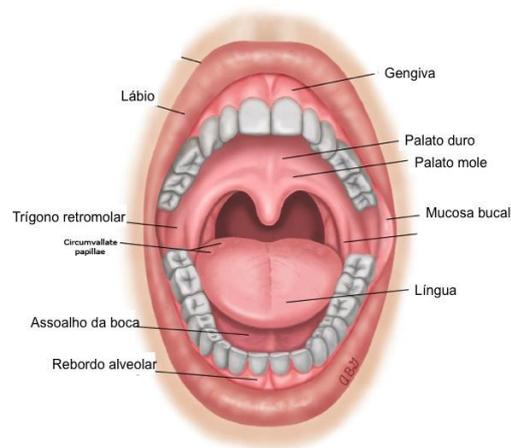


FIGURA 1. CAVIDADE ORAL. FIGURA MODIFICADO DO UP TO DATE (1)

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.

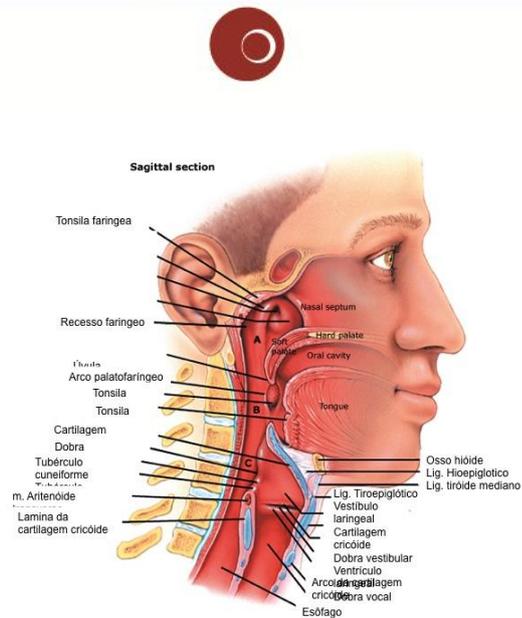


FIGURA 2. FARINGE. FIGURA MODIFICADO DO UP TO DATE (2)

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

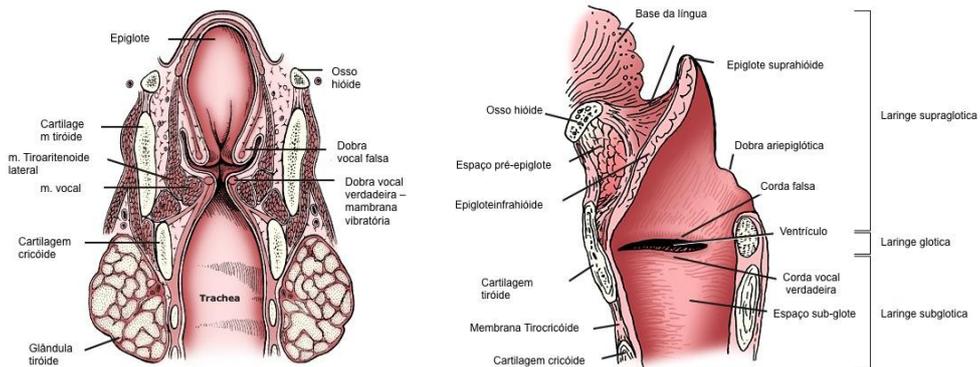


FIGURA 3. LARINGE. FIGURA MODIFICADO DO UP TO DATE (3)

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

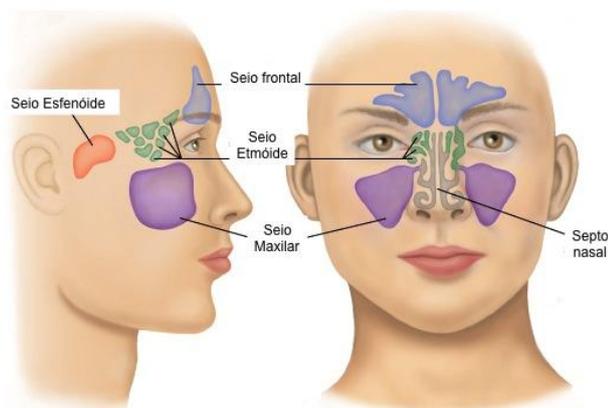


FIGURA 4. CAVIDADE NASAL. FIGURA MODIFICADO DO UP TO DATE (4)



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.

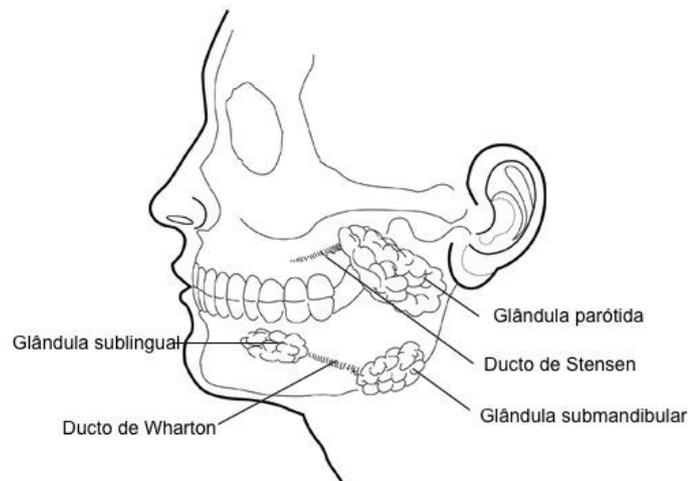


FIGURA 5. GLANDULAS SALIVARES. FIGURA MODIFICADO DO UP TO DATE(1)

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 o tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas, presente em mais de 90% dos casos.

Há uma diferença na incidência do tumor primário, geograficamente, que pode ser reflexo dos fatores de risco, sendo os mais importantes o tabaco e o álcool, que tem ações sinérgicas quando o consumo é associado. O HPV (Vírus Papiloma Humano) e os fatores genéticos relacionados ao tabagismo também são apontados como possíveis fatores de risco.

Segundo Seiwert e Cohen (2005) (2) 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 câncer mais comuns 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 alta incidência 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 região da Laringe(3). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva do Ministério da Saúde estima em 6.870 o número de casos novos de câncer de laringe em homens e 770 em mulheres.

No caso do câncer de cabeça e pescoço localizado na cavidade oral como um todo (aí incluídas as localizações de amígdala, base da língua e orofaringe), no ano de 2014, o INCA estimou em 11.280 casos novos em homens e 4.010 em mulheres. Tais valores relacionados à cavidade oral correspondem a um risco estimado de 11,54 casos novos a cada 100 mil homens e 3,92 a cada 100 mil mulheres. 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(4). Apesar de ser mais comum em homens mais velhos, a incidência em mulheres e em jovens não fumantes devido ao HPV como fator etiológico do câncer orofaríngeo.

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(5). 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(5).

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

O estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), 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(3), ver tabela 1, com os critérios dos estadiamentos, na sua forma clássica de classificação. Devido ao grande número de sublocais do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço, a classificação TNM varia de local para



local. No entanto, a metástase distante, não locoregional é condição em todos os locais de estagio IVc e que não é o foco da população estudada neste relatório. O risco de recidiva locoregional/metástase regional é fator importante para determinar a abordagem do tratamento para a CCECP. Exemplos de características que afetam o risco de recorrência/metástase incluem o local, tamanho e características histológicas do tumor, assim como as comorbidades do paciente. Assim, o estadiamento adequado do tumor primário, linfonodos regionais, e exclusão de metástases à distância é necessária para o desenvolvimento de um plano de tratamento ideal.

Uma abordagem multidisciplinar é necessária antes de intervenção terapêutica para o planejamento do tratamento desses pacientes. Isto deve incluir cirurgiões, médicos oncologistas e radioterapeutas, bem como dentistas, nutricionistas e terapeutas da reabilitação.

A doença localmente avançada, estagio III/IV de carcinoma de células escamosas ressecáveis, esta associado com alto risco de recorrência local e metástase à distância. Assim, a combinação de cirurgia, com radioterapia pós-operatória ou quimiorradioterapia concomitante sem cirurgia, podem otimizar as chances de controle da doença, nos estágios III/IVa(5). Estágio da doença localmente avançado e irressecável, estagio IVb, devem ser tratados com quimiorradioterapia concomitante, se viável. 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(6). Recentemente, benefício adicional foi obtido com a radioterapia fracionada e com a combinação da quimioterapia(7). No entanto, o uso associado da RT e da QT, quimiorradioterapia, pode aumentar a toxicidade em grau proibitivo de uso(8). A doença recidivada/metastática tem um prognóstico sombrio, com taxas de sobrevida global de poucos meses. E apesar dos progressos na investigação e terapêutica das últimas décadas, o prognóstico global desta doença não se alterou significativamente, em especial no que diz respeito às taxas de sobrevida global. O Tratamento específico de cada localização pode ser encontrado nas diretrizes do diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde* e no Projeto diretrizes da AMB**.

*DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE. CONSULTA PÚBLICA Nº23, 2 DE DEZEMBRO DE 2014. O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE TORNA PÚBLICA, NOS TERMOS DO ART. 34, INCISO II, C/C ART. 59 DO DECRETO NO 4.176, DE 28 DE MARÇO DE 2002.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CÉRVICO-FACIAL, COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: CETUXIMABE

Nome comercial: Erbitux®

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

Indicação aprovada na Anvisa:

Erbitux™ 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.

Erbitux® 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 pelos demandantes: 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™ 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.

Erbitux® é geralmente administrado uma vez por semana, por via endovenosa. O seu médico irá calcular a dose adequada de Erbitux® para o seu caso, de acordo com a sua área de



superfície corporal. A dose inicial é de 400 mg/m² de superfície corporal, que deve ser administrada por infusão durante aproximadamente 2 horas.

Cada dose subsequente será de 250 mg/m², administrada por infusão durante aproximadamente 1 hora. Erbitux® não deve ser administrado a uma velocidade de infusão superior a 10 mg/min.

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

TABELA 1. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

APRESENTAÇÃO	Preço
Frasco com 100ml	R\$ 470,30*
	R\$ 432,69**

* PMVG = Preço Máximo de Vendo ao Governo aprovado pela CMED (ICMS 0%).

** Preço proposto para incorporação com 8% de desconto.

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. DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandantes: MERCK SA e BIONOVIS SA

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelos demandantes.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelos demandantes sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do MEDICAMENTO CETUXIMABE (ERBITUX), para INDICAÇÃO COMO TRATAMENTO ASSOCIADO A QUIMIOTERAPIA PADRÃO, NA PRIMEIRA LINHA, DO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOS DE CABEÇA E PESCOÇO METASTÁTICO, 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)

População	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recidivado/metastático.
Intervenção (tecnologia)	Cetuximabe + quimioterapia baseada em platina
Comparação	Quimioterapia baseada em platina
Desfechos (Outcomes)	Eficácia (Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta) Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: O uso de cetuximabe associado à quimioterapia baseada em platina para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço recorrente/metastático é eficaz e seguro quando comparado com a quimioterapia baseada em platina usada isoladamente ou com a quimioterapia mais placebo?

4.1 Evidência Clínica



Evidência clínica – Demandante:

Demandante: Merck SA e Bionovis SA.

Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Para a avaliação da eficácia de uma tecnologia de saúde, as melhores evidências são obtidas por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados seguidas de ensaios clínicos randomizados controlados, segundo a classificação do nível de evidência científica da *Oxford University*. O principal critério de inclusão de estudos para esse relatório foi o de ensaios clínicos randomizados.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos que incluíssem outras indicações da tecnologia, estudos sem grupo comparador, *abstracts* de congressos, relatos ou séries de casos.

Não houve restrições com relação à data de publicação dos estudos. Apenas estudos nos idiomas inglês, português ou espanhol foram considerados para avaliação.

O demandante realizou uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, The Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination - York University/UK*) de estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do uso de cetuximabe associado à quimioterapia baseada em platina para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço recorrente/metastático até 24/03/2014.

A estratégia de busca na base de dados Pubmed/MEDLINE utilizou os termos “cetuximab cisplatin platinum-based metastatic recurrent head neck” e os filtros “randomized controlled trial” e “10 years”.

A estratégia de busca na base de dados The Cochrane Library utilizou os termos “cetuximab squamous” e o filtro “trials”.

A estratégia de busca na base de dados LILACS (via BVS) utilizou os termos “cetuximab cisplatin platinum-based metastatic squamous cell carcinoma” e o filtro “ensaio clínico controlado”.

A estratégia de busca na base de dados CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) utilizou os termos “cetuximab platinum-based squamous cell carcinoma” com a utilização de filtro de data.



Dois revisores avaliaram os *abstracts* dos estudos encontrados como resultado das buscas. Foram obtidas cópias na íntegra de todos os estudos relevantes e potencialmente relevantes, que pareciam satisfazer os critérios de inclusão ou para os quais não havia informação suficiente no *abstract* que permitisse que uma decisão objetiva fosse tomada em relação à sua inclusão ou não na revisão da literatura. Dois revisores também avaliaram os textos completos dos estudos selecionados para a revisão de maneira independente. As divergências, quando existentes, foram dirimidas por consenso. Ver TABELA 3

TABELA 3. RESUMO OS RESULTADOS DA SELEÇÃO DE ARTIGOS

Base de dados	Citações encontradas	Citações selecionadas	Citações incluídas	Citações excluídas
Pubmed/MEDLINE	71	3	3	0
Cochrane Library	95	0	-	-
LILACS	7	0	-	-
CRD	9	0	-	-

Os estudos selecionados estão listados na TABELA 4.

TABELA 4. ESTUDOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Autores	Publicação	Ano
Burtness B et al.(9)	J Clin Oncol	2005
Vermorken JB et al.(10)	N Engl J Med	2008
Mesía R et al.(11)	Ann Oncol	2010

Para a avaliação da qualidade da evidência dos estudos clínicos randomizados utilizou-se o modelo de avaliação da qualidade de estudos clínicos randomizados controlados proposto por Jadad e colaboradores. Ambos os estudos avaliados receberam nota 3 na escala de Jadad. O estudo de Mesía 2010 não foi avaliado porque se trata de uma análise de qualidade de vida dos pacientes originalmente incluídos no estudo de Vermorken et al., 2008. Ver TABELA 5



TABELA 5. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
----------------	----------------	-----------------------------	-------------------



Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<p><i>rtness B et al. Erro! Indicador não definido.</i></p> <p><i>Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study.</i></p> <p><i>Estados Unidos da América</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado fase III</p> <p>117 pacientes com câncer de cabeça e pescoço metastático foram randomizados para receber cetuximabe + cisplatina (n=57) ou placebo + cisplatina (n=60) como primeira linha de tratamento.</p> <p>O objetivo principal do estudo foi avaliar o tempo de sobrevida livre de progressão da doença. Dados de sobrevida global, taxa de resposta ao tratamento e aspectos de segurança também são abordados pelos autores.</p>	<p>Sobrevida livre de progressão (mediana)</p> <p>Sobrevida global (mediana)</p> <p>Taxa de resposta</p> <p>Segurança</p>	<p>Cetuximabe + cisplatina: 4,2 meses (IC95%, 3,71 a 5,55)</p> <p>Placebo + cisplatina: 2,7 meses (IC95%, 1,9 a 3,8)</p> <p>p=0,09</p> <p>Cetuximabe + cisplatina: 9,2 meses (IC95%, 7,1 a 12,1)</p> <p>Placebo + cisplatina: 8,0 meses (IC95%, 6,1 a 10,6)</p> <p>p=0,21</p> <p>Cetuximabe + cisplatina: 26%</p> <p>Placebo + cisplatina: 10%</p> <p>p=0,03</p> <p>A toxicidade grau 3 ou 4 foi observada em 90% dos pacientes tratados com cetuximabe + cisplatina (braço A do estudo) e em 73% dos pacientes tratados com placebo + cisplatina (braço B do estudo), p=0,02, incluindo fadiga (17% no braço A versus 14% no braço B; p=0,61), náusea (24% no braço A versus 19% no braço B; p=0,50), vômito (17% em cada braço do estudo; p=0,81), hiponatremia (26% no braço A versus 28% no braço B; p=0,83), neutropenia (30% no braço A versus 14% no braço B; p=0,04) e trombocitopenia (11% no braço A versus 4% no braço B; p=0,14).</p>



Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<p><i>Vermorken JB et al. Erro! Indicador não definido.</i></p> <p><i>Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. EXTREME study</i></p> <p><i>Bélgica</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado fase III</p> <p>442 pacientes com câncer de cabeça e pescoço metastático foram randomizados para receber quimioterapia citotóxica (cisplatina ou carboplatina + 5-FU; n=222) ou quimioterapia citotóxica (cisplatina ou carboplatina + 5-FU) + cetuximabe (n=220) como primeira linha de tratamento.</p> <p>O principal objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida global dos pacientes (definida como o período de tempo transcorrido entre a randomização e a morte do paciente). Dados de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e de segurança também foram relatados pelos autores.</p>	<p>Sobrevida global (mediana)</p> <p>Sobrevida livre de progressão (mediana)</p> <p>Taxa de resposta</p> <p>Segurança</p>	<p>QT + cetuximabe: 10,1 meses (IC95%, 8,6-11,2)</p> <p>QT: 7,4 meses (IC 95%: 6,4-8,3)</p> <p>hazard ratio [HR] para morte, 0,80; IC 95%, 0,64-0,99; p=0,04, em favor de QT + cetuximabe</p> <p>QT + cetuximabe: 5,6 meses (IC95%, 5,6-6,0)</p> <p>QT: 3,3 meses (IC95%, 2,9-4,3)</p> <p>hazard ratio [HR], 0,54; p<0,001, em favor de QT + cetuximabe</p> <p>QT + cetuximabe: 36% (IC95%, 29-42)</p> <p>QT: 20% (IC95%, 15-25)</p> <p>odds ratio QT + cetuximabe/QT, 2,33 (IC95%, 1,50-3,60), p<0,001</p> <p>Os eventos adversos grau 3 ou 4 mais comuns no grupo tratado com quimioterapia isolada e no grupo tratado com quimioterapia + cetuximabe foram anemia (19% versus 13%), neutropenia (23% versus 22%) e trombocitopenia (11% em ambos os grupos). Dos 219 pacientes recebendo cetuximabe, 9% tiveram rash cutâneo grau 3 e 3% tiveram reações infusionais grau 3 ou 4. Não houve mortes relacionadas ao tratamento com cetuximabe.</p>



Estudos	Desenho	Desfechos principais	Resultados
<p><i>Mesía R et al. 2010</i>Erro! Indicador não definido.</p> <p><i>Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.</i></p> <p><i>Espanha</i></p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p> <p>O estudo apresenta uma análise da qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo clínico conduzido por Vermorken e colaboradoresErro! Indicador não definido..</p>	<p>Análise de qualidade de vida</p>	<p>A análise demonstrou uma melhora significativa no estado global de saúde/qualidade de vida no braço de tratamento com cetuximabe (p=0,0415), mas não mostrou diferenças entre os tratamentos na escala de funcionamento social.</p> <p>No ciclo 3 de tratamento, alguns escores de sintomas (dor, deglutição, problemas com a fala, comer socialmente) favoreceram significativamente o tratamento contendo cetuximabe.</p> <p>A adição de cetuximabe ao tratamento com platina mais 5-FU não afetou de maneira adversa a qualidade de vida dos pacientes com câncer de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente/metastático.</p>



Evidência clínica – CONITEC:

Além da análise apresentada pelos demandantes, 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 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/meta-análise 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 6. ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA NA PESQUISA POR EVIDÊNCIA CIENTÍFICAS - VIA PUBMED / COCHRANE

Busca	Termos de busca	Citações encontradas
#1	(cetuximab OR cetuximabe)	4.376
#2	(head OR neck) AND (cancer OR neoplasms) AND (metastatic)	875
#3	#1 AND #2 AND filter RCT/Systematic Review	19

Além dos artigos obtidos com a estratégia de busca descrita na 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 no *Medline* e na *Cochrane Library* obteve como resultado 19 referências, entre as quais inicialmente foram selecionadas 3 revisões e 5 ensaios clínicos. Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 4 estudos, sendo 2 revisões e 2 ensaios clínicos. Ambos os ECR foram apresentados pelo demandante como evidência da eficácia/segurança do



cetuximabe, a revisão será utilizada para análise resumida da evidência e também para discussão do estudo de custo-efetividade.

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. A Secretaria-executiva da CONITEC avaliou a qualidade do estudo pelas diretrizes do (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) GRADE workgroup(12) e da Oxford(13).

Estudo Burtneess et al (2005)(9), é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, pela classificação de Oxford 2.1(13), tem nível 1b de evidência. No entanto, a própria classificação de Oxford e o GRADE workgroup(12) indicam que a recomendação deste nível pode variar se a evidência apresentar qualidade do estudo duvidosa, entre elas os aspectos de viés (validade interna), imprecisão, evidência indireta e Inconsistência.

Em relação ao risco de viés, o estudo de Burtneess et al (2005) foi avaliado pelo RoB da Cochrane (Risk of Bias), e o estudo não apresentou claramente o aspecto do cegamento do estudo, tanto para os participantes, quanto para o pesquisador e para o avaliador. No entanto, aspecto este que parece não influenciar muito sobre os resultados de sobrevida geral devido ao seu caráter de mensuração objetiva, mas que pode enviesar os resultados de sobrevida livre de progressão, que é uma avaliação subjetiva. A randomização, foi descrita de forma parcial e apresenta um risco de vies. O processo de randomização não foi descrito quanto a sua ocultação, assim sendo classificado como alto risco de viés. No entanto, o baseline do estudo demonstra que a alocação aleatória funcionou, pois os grupos parecem estar balanceados. Houve baixo risco de viés para “attrition” e para o viés de comunicação seletiva. Em resumo, o estudo apresenta um baixo risco de viés, dado que o cegamento não é um aspecto que potencialmente pode enviesar os resultados deste estudo, além disso, o cetuximabe causa sinais na pele que normalmente revelam a alocação do paciente para todos os envolvidos no estudo.

Os resultados foram analisados na unidade de tempo até o evento, uma mensuração muito comum para análise de sobrevida. O *endpoint* primário foi a sobrevida livre de progressão e o estudo foi desenhado para encontrar uma diferença de 2 meses na mediana de sobrevida. Os resultados mostraram sobrevida livre de progressão de 2,7 meses (IC95 1,9 a 3,8) para pacientes tratados com cisplatina + placebo e 4,2 meses (IC95 3,71 a 5,55) para o



grupo que adicionou cetuximabe, diferença de 1,5 meses, sendo que a diferença não foi estatisticamente significativa, $p = 0,09$. O *endpoint* sobrevida geral, também não demonstrou diferença estatisticamente significativa, o grupo de cisplatina + placebo teve a sobrevida mediana de 8 meses (IC95 6,1 a 10,6) e o grupo que usou cetuximabe teve a mediana de sobrevida em 9,2 meses (IC95 7,1 a 12,1), diferença de 1,2 meses, não significativa com valor de $p = 0,21$. 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(14)(15)(16).

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. Os autores discutem que o estudo teve baixo poder para detectar a pequena diferença encontrada como estatisticamente significativa, mas o ponto central é se a diferença de 1,2 meses de sobrevida global é relevante?

Conclusão: O estudo é metodologicamente robustos e os resultados não demonstraram benefícios estatisticamente significativa para o uso do cetuximabe como tratamento de primeira linha em pacientes com recidiva/metástase do câncer de cabeça e pescoço. Outro ponto relevante no contexto de nova incorporação, é que o braço comparador neste estudo é somente o uso da cisplatina, e o SUS já tem incorporado outras opções de tratamento de quimioterapia.

Estudo Vermorken et col (2008)(10), é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, que envolveu 17 países da EUROPA, classificado como nível 1b de evidência pela classificação da Oxford(13). No entanto, a própria classificação de Oxford e o GRADE workgroup(12) indicam que a recomendação deste nível pode variar se a evidência apresentar qualidade do estudo duvidosa, entre elas os aspectos de viés (validade interna), imprecisão, evidência indireta e Inconsistência.

Na análise de risco de viés, o estudo é muito claro quanto a alocação aleatória e oculta que foi realizada por uma central de randomização por um processo de blocos com balanço



dinâmico entre os grupos e as características iniciais dos grupos demonstram que a alocação aleatória funcionou, pois as características dos grupos são bem similares. O cegamento do avaliador é onde encontra-se o risco de viés, pois não há descrição do processo e a análise dos dados foi realizado pelo próprio patrocinador do estudo. Não houve problemas de viés de comunicação seletiva e houve perda de 4% da amostra, mas a análise foi realizada por intenção de tratar. O estudo declara o conflito de interesse dos autores com a fabricante do produto, que financiou o estudo.

Os resultados do estudo mostraram que o desfecho primário, a mediana da sobrevida global do grupo que usou cetuximabe foi de 10,1 meses (IC95 8,6 a 11,2) e o grupo controle cisplatina teve a mediana em 7,4 meses (IC95 6,4 a 8,6). Estes números geraram um Hazard Ratio para morte de 0,8 (IC95 0,64 a 0,99), $p=0,04$, demonstrando uma diferença na taxa de sobrevida, limítrofe, mas estatisticamente significativa.

O desfecho secundário, que foi a taxa de sobrevida livre de progressão, mostrou uma magnitude de efeito estatisticamente significativa, $HR= 0,54$ (IC95 0,43 a 0,67), $p<0,001$.

O resultado da sobrevida global, que foi limítrofe, propõem a identificação de possíveis subgrupos que influenciaram a sobrevida dos pacientes. Foi identificado que pacientes com menor idade e escore de performance de Karnofsky maior ou igual a 80 foram fatores que apresentaram maiores tamanho de efeito na análise de subgrupos, aumentando sua distância da linha do não efeito de 0,99 no limite superior da análise geral para 0,94 no limite superior do IC95 na análise de subgrupos. Além disso, o grau de diferenciação do tumor e a localização na cavidade oral também foram relevante para aumentar o tamanho do efeito na mesma magnitude, dos 0,94.

Os autores descreveram uma redução no risco relativo (RRR) de 20%, retirado do *HR* (0,80; IC95: 0,64 a 0,99), $p= 0,04$, extraído da análise de regressão de Cox. Os autores não descrevem quais foram as variáveis 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 no limite superior de 1% na redução do risco, $p=0,04$. Symons e Moore(17), mostraram que as medidas de tamanho do efeito, *HR*, risco relativo (RR) e Odds Ratio (OR) não representam a mesma magnitude e leitura cuidadosa deve ser realizada na transição da interpretação entre elas. A redução do risco relativo relatada pelos autores é advindo do método mais simples sem qualquer correção. Symons e Moore(17), 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, risco relativo (RR) e o Odds Ratio (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 ($RR < HR < OR$). Portanto, atribuir 20% de redução de risco, pode ser uma interpretação superestimada do efeito, dado o limite superior do IC95%= 0,99, que apresenta-se muito próximo do não efeito, e coloca certo grau de incerteza quanto ao seu efeito.

Por fim, concluímos que os estudos de Vermoken et al (2008) demonstra que o cetuximabe tem eficácia no tratamento de pacientes com recidiva/metástase no câncer de cabeça e pescoço e que pode fazer parte do “armamento” do especialista, principalmente para subgrupos bem selecionados, no entanto, dado a magnitude de efeito do tratamento, este estudo promove evidência de pequena magnitude como uso associado aos quimioterápicos já fornecidos no SUS, principalmente para o uso de larga escala em todos os pacientes e sublocais desta doença. Além disso, o SUS fornece mais opções de tratamento que a Cisplatina/Carboplatina e o Fluorouracil que este estudo usou como comparação.

Estudos de revisão (Winquist et al., 2014; Greenhalgh et al, 2009)

Foi encontrado estudos de revisão narrativa, que discutem o efeito adicional do uso do cetuximabe associado a terapia baseada em platina, mas todos não foram baseados em evidência robusta de ensaios clínicos. Um estudo de revisão, com método de revisão sistemática foi encontrada, mas na leitura de texto completo a revisão encontrou somente um ensaio clínico randomizado, estudo EXTREME – já discutido neste documento.

Uso dos critérios do GRADE workgroup, avaliam o risco de viés, imprecisão dos resultados, inconsistência e evidência indireta, além do viés de publicação. Seguindo as diretrizes do GRADE um ensaio clínico randomizado inicia sua avaliação crítica com pontuação máxima. As evidências apresentadas não sofreram perda de pontos para risco de viés e para evidência indireta. O viés de publicação não pode ser avaliado de forma robusta, pois só existem dois estudos. Para o item de imprecisão, o número de eventos e o tamanho do efeito da RRR não é suficiente para que a leitura do tamanho do efeito se torne confortável, apesar do IC95% não ultrapassar a linha do não efeito em um estudo. Para a inconsistência dos resultados, não está claro com apenas os dois ensaios clínicos encontrados, mas de qualquer



forma os dois ensaios e os IC se sobrepõem e os estudo tem conclusões diferentes de eficácia para lados opostos, desta forma, poderíamos diminuir um ponto da avaliação da evidência. Assim, poderíamos ter uma pontuação no GRADE de 2 pontos, e interpretar como uma recomendação moderada.

4.2 Análise de Custo-efetividade

Os demandantes dessa proposta não encontraram estudos econômicos nacionais avaliando o custo-efetividade de cetuximabe para tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de cabeça e pescoço metastático, assim sendo, desenvolveu um estudo na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Objetivo

Desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de cetuximabe adjuvante ao tratamento convencional versus o tratamento convencional de primeira linha do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

População-alvo

Pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático em primeira linha de tratamento.

Horizonte da análise

Foi analisado o horizonte de tempo de 11,5 anos, de forma a refletir o horizonte de vida dos pacientes acompanhados no modelo. Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano da análise.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparadores

Considerou-se a comparação entre Cetuximabe adjuvante ao tratamento convencional com tratamento convencional isolado, sendo este definido como tratamento combinado de carboplatina ou cisplatina e 5-fluoruracil.

Desfechos considerados



Os desfechos de saúde considerados foram anos de vida salvos. Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, exames e procedimentos.

Estrutura do modelo

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetivou comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático versus tratamento convencional com derivado de platina.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov,

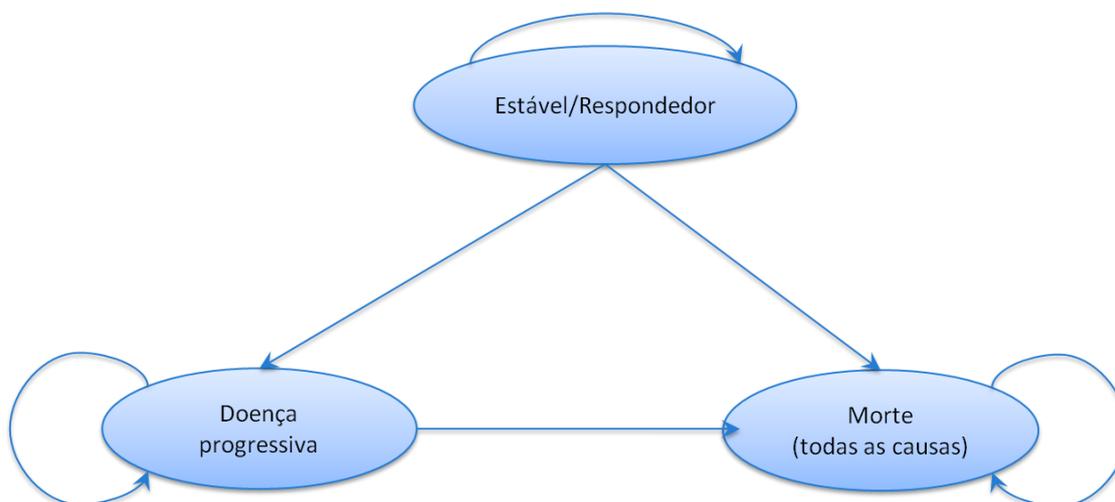


FIGURA 6, em Microsoft® Excel 2007 que acompanhou os pacientes ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram:

- **Doença estável/Paciente respondedor:** Sem aumento significativo da lesão índice para que possa ser considerada progressiva; Sem alterações significativas ou desaparecimento total de lesões não-índice. Sem novas lesões;
- **Doença Progressiva:** Considerada como um aumento em, pelo menos, 25% da soma dos produtos dos diâmetros (SPD) das lesões, quando comparados ao menor SPD observado no período do estudo. Aparecimento de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca das lesões não-índice;
- **Morte:** Morte por qualquer causa.



Foram considerados ciclos de 3 semanas referentes ao ciclo normal do tratamento, ou seja, a cada 3 semanas foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde.

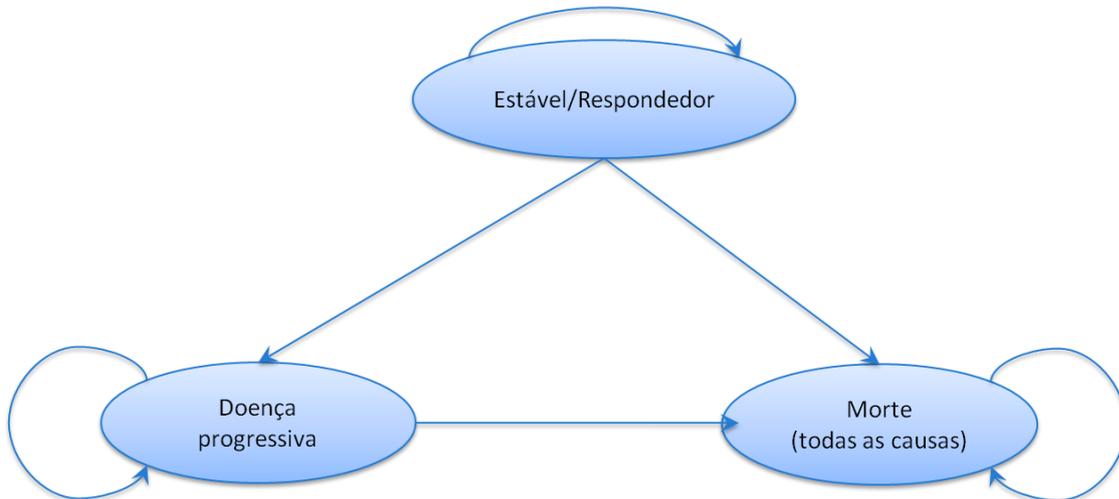


FIGURA 6. ESTRUTURA DO MODELO DE MARKOV

O paciente inicia o tratamento com cetuximabe adjuvante ou tratamento convencional no estado estável/respondedor ao tratamento. Ao longo dos ciclos de Markov os pacientes estáveis ou respondedores podem permanecer neste estado, progredir para o estado de progressão ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer neste estado ou morrer.

Dados de eficácia

Os dados de eficácia foram retirados do estudo de Vermorken, JB et al. 2008. A sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos dois grupos de tratamento foram ajustadas por curvas de Weibull em função do tempo de início do tratamento. Um dos aspectos importantes do modelo de regressão de Weibull é a grande flexibilidade na descrição de processos aleatórios oferecida pelos seus parâmetros, permitindo uma variedade de formas, sendo que todas apresentam uma propriedade básica: a função de taxa de falha monotônica, podendo ser decrescente, constante (distribuição exponencial) ou crescente.



Os dados de eficácia, como tempo mediano de sobrevida global e livre de progressão, *Hazard-Ratios* e intervalos de confiança estão apresentados na TABELA 7.

TABELA 7. DADOS DE EFICÁCIA

Desfechos	Cetuximabe	Padrão	HR	IC 95%	P-valor
Sobrevida global (meses)	10,1	7,4	0,80	(0,64 – 0,99)	0,04
Sobrevida livre de progressão (meses)	5,6	3,3	0,54	(0,43 – 0,67)	< 0,001

Os parâmetros considerados para o ajuste das curvas estão apresentados na TABELA 8.

TABELA 8. PARÂMETROS DO AJUSTE DA CURVA WEIBULL.

	Sobrevida livre de progressão		Sobrevida Global	
	Cetuximabe	Padrão	Cetuximabe	Padrão
Alpha	5,34	4,93	6,01	5,80
Log(“escala”)	-0,34	-0,40	-0,15	-0,15
“escala”	0,72	0,67	0,86	0,86
Forma (Weibull)	1,40	1,49	1,16	1,16
Escala (Weibull)	0,0006	0,0006	0,001	0,001

A TABELA 9 e a TABELA 10, mostram as curvas de Weibull, ajustadas a partir dos dados do estudo de Vermorken, JB et al. 2008, que tem por função fornecer as probabilidades de transição entre os estados do modelo ao longo de sua evolução temporal. As curvas em azul representam o tratamento com cetuximabe adjuvante ao tratamento convencional. As curvas em vermelho representam o tratamento convencional isolado. Como pode ser visto a partir dos gráficos, em ambos os casos, o braço cetuximabe se posiciona acima do braço de tratamento convencional durante a maior parte do tempo, o que indica uma maior eficácia em relação ao tratamento convencional.



TABELA 9. SOBREVIDA GLOBAL AO LONGO DO TEMPO

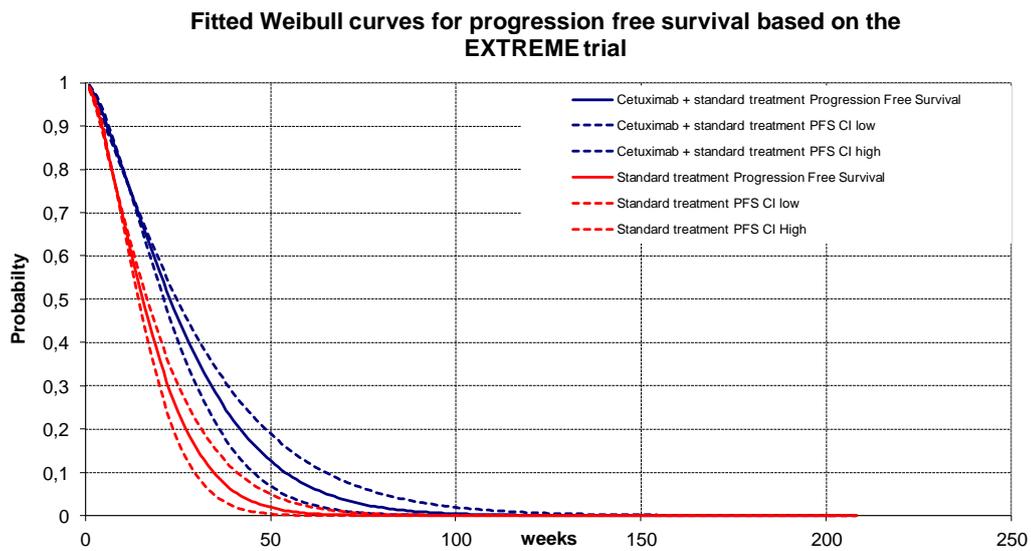
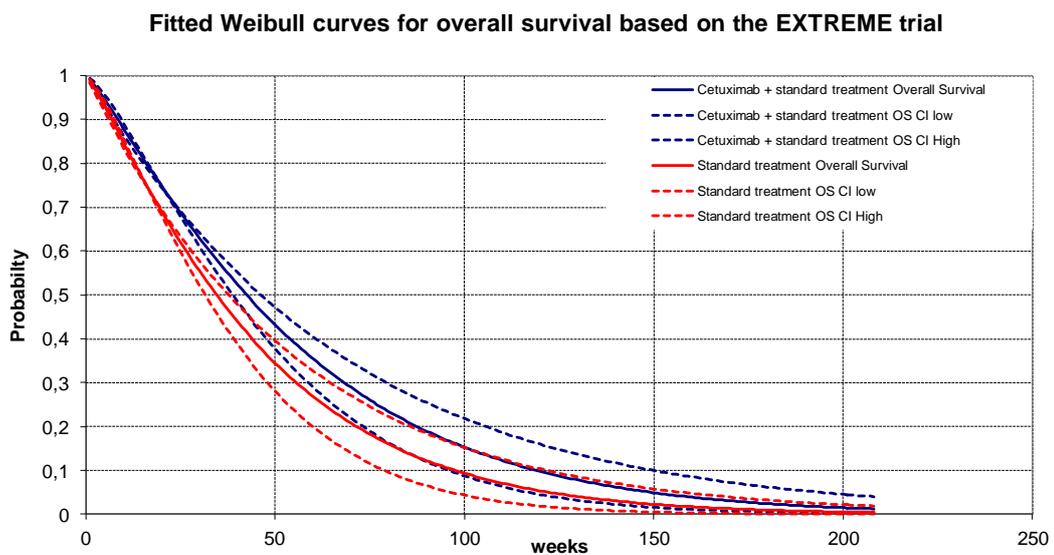


TABELA 10. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO AO LONGO DO TEMPO





Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva pública e resumem-se a medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e hospitalizações.

As doses de cetuximabe consideradas no modelo foram:

- Primeiro ciclo: 400 mg/m² uma vez por semana;
- Ciclos subsequentes: 250 mg/m² uma vez por semana.

Para cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cetuximabe foi considerada a superfície corporal média de 1,7 m².

O custo de cetuximabe foi obtido da lista de preços da CMED, em abril de 2014, considerando-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 0% de ICMS. Com base neste valor, o fabricante se dispôs a conceder um desconto de 8% a ser considerado no momento da incorporação do produto no SUS. O modelo considerou o frasco de 100mg considerando, portanto, um custo de R\$ 432,69. Os custos por ciclo de 3 semanas foram de R\$ 6.923,11 e R\$ 5.625,03, para o primeiro ciclo e os ciclos subsequentes, respectivamente.

O tratamento convencional foi definido como o tratamento combinado de carboplatina ou cisplatina e 5-fluoruracil. Além destes medicamentos, outras drogas que poderiam ser adicionadas ao tratamento são: bleomicina, docetaxel, gefitinibe, metotrexato, paclitaxel e vinorelbina. Custos referentes aos medicamentos, apresentação, número de doses e custo por ciclo de 3 semanas estão apresentados na TABELA 11.

TABELA 11. CUSTOS DE MEDICAMENTOS POR CICLO

Medicamentos	Custo Unitário	Apresentação	Número de unidades	Custo total	Fonte
Cetuximabe (ciclo inicial)	R\$ 432,69	100 mg/20 ml	16	R\$ 6.923,11	PMVG 0% (04/2014) + desc 8%
Cetuximabe (ciclos subsequentes)	R\$ 432,69	100 mg/20 ml	13	R\$ 7.456,28	PMVG 0% (04/2014) + desc 8%
Carboplatina	R\$ 36,99	150 mg/15 ml	8	R\$ 295,92	Banco de preços



Cisplatina	R\$ 6,22	10 mg/10 ml	17	R\$ 105,74	Banco de preços
5-FU	R\$ 2,10	250 mg/10 ml	28	R\$ 58,80	Banco de preços
Bleomicina	R\$ 45,00	15 mg/frasco	6	R\$ 270,00	Banco de preços
Docetaxel	R\$ 88,40	80 mg/2 ml	2	R\$ 176,80	ComprasNET
Gefitinibe	R\$ 98,47	250 mg/comprimido	24	R\$ 2.363,28	ComprasNET
Metotrexato	R\$ 0,65	2,5 mg/comprimido	80	R\$ 52,00	Banco de preços
Paclitaxel	R\$ 8,50	30 mg/frasco	8	R\$ 68,00	Diário Oficial da União - 05/2013
Vinorelbina	R\$ 97,50	50 mg/frasco	4	R\$ 390,00	Banco de preços

Pacientes de ambos os grupos receberam o tratamento quimioterápico por, no máximo, 6 ciclos. Pacientes afetados pela toxicidade do tratamento recebido tiveram o medicamento não tolerado suspenso. Após o sexto ciclo, os pacientes tratados com cetuximabe e que permaneceram estáveis ou responderam ao tratamento, passaram a receber cetuximabe exclusivamente até a progressão da doença ou ao atingir níveis de toxicidade intoleráveis. Já os pacientes que receberam o tratamento convencional tiveram a medicação suspensa, passando, então, a receber apenas o acompanhamento médico. Os percentuais de pacientes por tipo de tratamento em cada estado da doença podem ser vistos na TABELA 12 e na TABELA 13.

Como os pacientes desta análise se encontram em um estado avançado da doença, no estado de progressão considerou-se que os pacientes não receberiam tratamento com terapia ativa. Neste caso foi considerado apenas o custo com os eventos clínicos que ocorrem durante todo o tratamento da doença, mesmo antes da progressão.

TABELA 12. DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES POR TIPO DE TRATAMENTO (CETUXIMABE + TRATAMENTO CONVENCIONAL)

Tratamento	Primeiros 6 ciclos		A partir do 7 ^o ciclo	
	Estável Responder	Doença Progressiva	Estável Responder	Doença Progressiva
Cetuximabe + Carboplatina	31,7%	0,0%	0,0%	0,0%



5-FU				
Cetuximabe + Cisplatina + 5-FU	68,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuximabe	0,0%	1,5%	100,0%	1,5%
5-FU	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%
Bleomicina	0,0%	2,6%	0,0%	2,6%
Carboplatina	0,0%	4,4%	0,0%	4,4%
Cisplatina	0,0%	3,6%	0,0%	3,6%
Docetaxel	0,0%	4,1%	0,0%	4,1%
Metotrexato	0,0%	7,0%	0,0%	7,0%
Paclitaxel	0,0%	5,7%	0,0%	5,7%

TABELA 13. DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES POR TIPO DE TRATAMENTO (TRATAMENTO CONVENCIONAL)

Tratamento	Primeiros 6 ciclos		A partir do 7 ^o ciclo	
	Estável Responder	Doença Progressiva	Estável Responder	Doença Progressiva
Cetuximabe + Carboplatina + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuximabe + Cisplatina + 5-FU	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cetuximabe	0,0%	3,7%	0,0%	3,7%
Carboplatina + 5-FU	37,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Cisplatina + 5-FU	62,8%	0,0%	0,0%	0,0%
5-FU	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Bleomicina	0,0%	2,9%	0,0%	2,9%
Carboplatina	0,0%	3,7%	0,0%	3,7%
Cisplatina	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Docetaxel	0,0%	4,0%	0,0%	4,0%
Metotrexato	0,0%	5,9%	0,0%	5,9%



Paclitaxel	0,0%	5,1%	0,0%	5,1%
------------	------	------	------	------

Além dos custos relacionados a medicamentos, também foram avaliados custos relativos a procedimentos de suporte ao longo do tratamento do paciente. A

TABELA 14 apresenta os procedimentos incluídos e seus respectivos custos.

TABELA 14. RECURSOS DE SUPORTE AO TRATAMENTO

Recursos	Custo Unitário	Apresentação	Número de unidades	Custo total	Fonte
Radioterapia	R\$ 1.362,00	66 Gy (2 Gy/sessão)	1	R\$ 1.362,00	SIGTAP – Diversos
Tomografia Computadorizada	R\$ 97,44	Procedimento	-	-	SIGTAP 02.07.01.006-4 -
Ressonância Magnética	R\$ 268,75	Procedimento	-	-	SIGTAP 02.07.01.006-4 -
Cirurgia Oncológica	R\$ 1.968,45	Procedimento	1	R\$ 1.968,45	SIGTAP – Diversos
Consulta oncologista com	R\$ 10,00	Consulta	-	-	SIGTAP 03.01.01.007-2 -
Consulta clínico com	R\$ 10,00	Consulta	-	-	SIGTAP 03.01.01.007-2 -
Quimioterapia	R\$ 800,00	Procedimento	por ciclo	R\$ 800,00	SIGTAP 03.04.02.020-6 -

Tomando como base os custos de recursos de suporte ao tratamento e a frequência de sua utilização ao longo de cada ciclo, obtidos a partir da opinião de especialistas, foram calculados os custos totais independentes de tratamento por estado do modelo. Os custos totais e frequências relativas a cada recurso estão apresentados na TABELA 15.

TABELA 15. CUSTOS INDEPENDENTES DO TRATAMENTO REALIZADO

Estado Estável/Respondedor		Estado Doença Progressiva	
Recurso	Frequência (p/ ciclo de 3 semanas)	Recurso	Frequência (p/ ciclo de 3 semanas)
Consulta oncologista com	0,3	Consulta com oncologista	3



Consulta clínico com	0	Consulta com clínico	0
Tomografia computadorizada	0,5	Tomografia computadorizada	0
Ressonância magnética	0,2	Ressonância magnética	0
Custo (por ciclo)	R\$ 92,03	Custo	R\$ 30,00

O padrão de tratamento dos eventos adversos incluídos na análise bem como a estrutura do modelo foram validados por dois oncologistas de referência da cidade do Rio de Janeiro. Esta validação foi realizada individualmente com cada um deles e possíveis discordâncias foram alinhadas em uma reunião conjunta. O consenso foi obtido para um modelo de custo-efetividade do uso de cetuximabe no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço prévio e as mesmas condutas de tratamento de eventos adversos foram aplicadas para a presente análise.

Eventos Clínicos

O modelo incluiu os eventos clínicos relacionados à doença. Os eventos mais recorrentes no tratamento do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço estão descritos na TABELA 16, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento. As incidências esperadas de eventos foram obtidas do estudo EXTREME, com parte dos dados publicados por Vermorken, JB et al., 2008. Os percentuais não publicados foram obtidos de dados internos do estudo cedidos pelo fabricante do produto.

TABELA 16. TAXAS DE EVENTOS ADVERSOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE

Evento Clínicos	Cetuximabe	Controle
Anemia grau 3	13,2%	20,5%
Anemia grau 4	1,8%	0,9%
Neutropenia grau 3	20,5%	16,7%
Neutropenia grau 4	4,1%	8,4%
Trombocitopenia grau 3	11,0%	11,2%
Trombocitopenia grau 4	0,0%	1,4%



Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 2	29,2%	23,7%
Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 3	9,6%	10,2%
Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 4	0,9%	2,3%
Náusea/ vômito grau 2	46,6%	41,4%
Náusea/ vômito grau 3	9,1%	7,0%
Náusea/ vômito grau 4	0,0%	0,9%
Pirexia grau 3 ou 4	0,0%	0,9%
Acne/ rash grau 3 ou 4	7,3%	0,0%

O padrão de tratamento de eventos clínicos foi obtido a partir da opinião de especialistas. Os custos de procedimentos e diárias de hospitalização foram obtidos do SIGTAP.

O modelo considerou apenas os eventos que apresentam custo de tratamento. Assumiu-se que os eventos clínicos ocorrem enquanto os pacientes estão com a doença de acordo com as taxas de ocorrência de cada um dos grupos, sendo esta taxa constante ao longo do tempo. Os custos com eventos clínicos considerados estão detalhados na TABELA 17 e na TABELA 18.



TABELA 17. EVENTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO

Evento Adverso	Grau de Toxicidade	Medicamentos	% Uso	Quantidade (dias)	Procedimentos	% Uso	Quantidade
Acne	3/4	Antibiótico - Cefalexina 500mg q6h	100%	7	-----	0	0
Anemia	3/4	Eritropoetina 40,000 UI/semana	100%	5	Transfusão de hemácias	100%	2
Febre	3/4	Antibiótico - Pac Internado (Cipro 400mg inj q8h + Clavulin 500mg q8h) / Pac Não internado (Cipro 500mg q12h VO)	10%	7	-----	0	0
Mucosite/estomatite/disfagia	3	Anti-fúngico, Anestésico	100%	14	-----	0%	0
Mucosite/estomatite/disfagia	4	Anti-fúngico, Anestésico	100%	14	-----	0	0
Vômito/náusea	3	Anti-hemético, Hidratação	50%	3	-----	0%	0
Vômito/náusea	4	Anti-hemético, Hidratação	100%	3	-----	0	0
Neutropenia	3/4	Granulokine, Antibiótico	100%	5	-----	0	0
Trombocitopenia	3/4	-----	0	0	Transfusão de plaquetas	40%	6
Reação à infusão							



TABELA 18. CUSTO DOS EVENTOS CLÍNICOS

Eventos Clínicos	Custo Unitário
Anemia grau 3	R\$ 300,48
Anemia grau 4	R\$ 300,48
Neutropenia grau 3	R\$ 274,81
Neutropenia grau 4	R\$ 274,81
Trombocitopenia grau 3	R\$ 495,23
Trombocitopenia grau 4	R\$ 495,23
Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 2	R\$ 75,84
Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 3	R\$ 75,84
Mucosite/ estomatite/ disfagia grau 4	R\$ 89,62
Nausea/ vômito grau 2	R\$ 26,22
Nausea/ vômito grau 3	R\$ 26,22
Nausea/ vômito grau 4	R\$ 51,36
Pirexia grau 3 ou 4	R\$ 45,00
Acne/ rash grau 3 ou 4	R\$ 1,05

Os custos unitários dos eventos clínicos foram ponderados pela incidência estimada de cada evento para os protocolos de tratamento e chegou-se ao custo estimado de eventos clínicos para cada comparador. Todos os custos considerados no uso de recursos desta análise foram obtidos no ano de 2014.

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

Os resultados de custo e efetividade foram descontados em decorrência da preferência temporal e estão apresentados na

TABELA 19 e na TABELA 20, respectivamente.

**TABELA 19. RESULTADOS DE CUSTOS POR TRATAMENTO E INCREMENTAL**

Tipos de custo	Cetuximabe	Padrão	Incremental
Quantidade de frascos de Cetuximabe	97,18	1,69	95,49
Custos descontados			
Cetuximabe	R\$ 41.973,60	R\$ 710,02	R\$ 41.263,57
Outras drogas, radioterapia e cirurgias	R\$ 1.720,69	R\$ 1.634,47	R\$ 86,22
Custo de tratamento	R\$ 43.694,29	R\$ 2.344,49	R\$ 41.349,79
Custos de recursos relacionados ao tratamento	R\$ 4.577,56	R\$ 4.092,52	R\$ 485,05
Custos independentes do tratamento	R\$ 1.143,13	R\$ 857,36	R\$ 285,76
Eventos adversos	R\$ 217,79	R\$ 242,04	-R\$ 24,25
Total	R\$ 49.632,77	R\$ 7.536,42	R\$ 42.096,36

TABELA 20. RESULTADOS DE EFETIVIDADE POR TRATAMENTO E INCREMENTAL

Tipos de desfecho	Cetuximabe	Padrão	Incremental
Anos de vida (descontados)	1,06	0,88	0,18

TABELA 21. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE NO HORIZONTE DE TEMPO DE 11,5 ANOS

	Cetuximabe	Padrão	Incremental	RCEI
Custos	R\$ 64.572,80	R\$ 8.864,79	R\$ 55.708,01	R\$ 228.193,99 por ano de vida salvo
Anos de vida	1,06	0,88	0,18	

Pode-se observar na TABELA 21, que o custo total de tratamento com cetuximabe é superior ao custo do tratamento convencional no horizonte de tempo de 11,5 anos. Este resultado é direcionado principalmente pelo custo do medicamento. Em relação à eficácia, o cetuximabe apresentou um perfil mais favorável quando comparado ao grupo recebendo o tratamento convencional, reduzindo a mortalidade entre os pacientes tratados. Chega-se, portanto, a um resultado de maior custo e de maior efetividade.



Sendo assim, pode-se dizer que o tratamento do carcinoma células escamosas de cabeça e pescoço com cetuximabe é mais efetivo e requer um custo maior em comparação ao grupo que recebeu o tratamento convencional. Assim, com base na razão de custo-efetividade incremental apresentada na tabela 21, pode-se dizer que cetuximabe seria considerado custo-efetivo em comparação ao tratamento convencional para tratamento de primeira linha do câncer de cabeça e pescoço metastático recorrente, considerando-se um limite de disposição para pagar de pelo menos R\$ 230 mil por ano de vida salvo.

A determinação do quanto à efetividade adicional justifica o custo extra é dependente de valores sociais e principalmente, da disponibilidade de recursos. Embora a quantificação explícita do custo aceitável para determinada efetividade não esteja clara, níveis de referência tidos como valiosos correspondem às intervenções médicas que a sociedade escolhe implementar. A Organização Mundial de Saúde recomenda o valor de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país onde a análise foi realizada, como sendo o limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto.

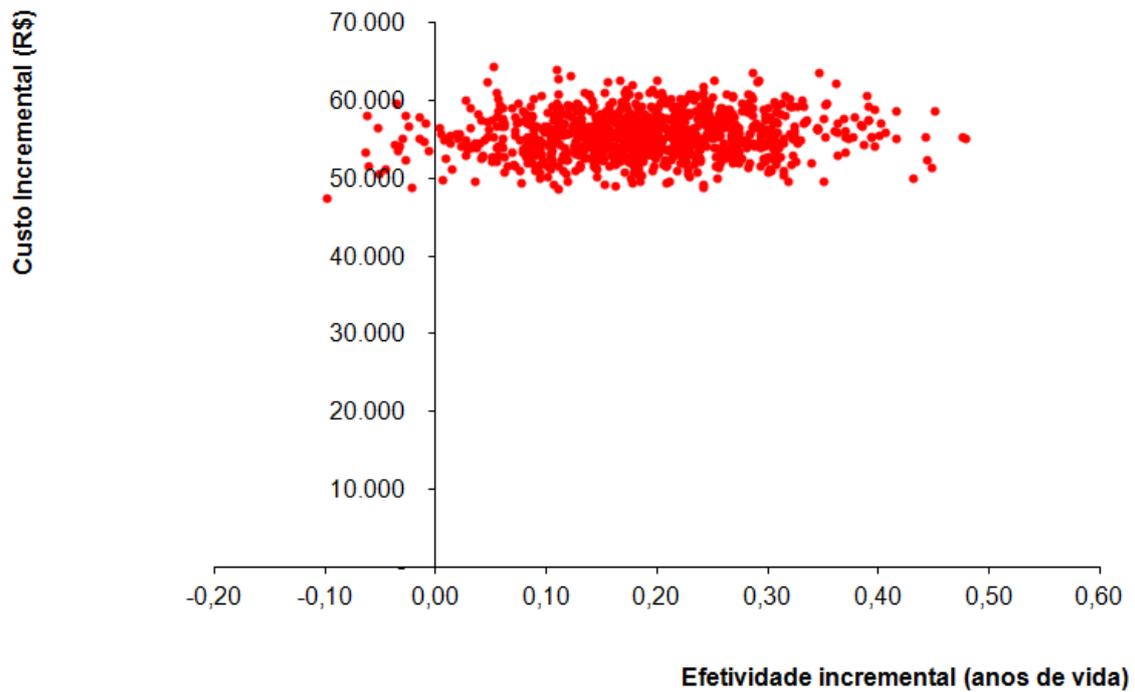
Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para eficácia foi atribuída a distribuição de probabilidade Normal para os parâmetros que definem a curva Weibull, para os parâmetros de custos foi atribuída a distribuição de probabilidade Gamma e para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição Beta.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. 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 nas FIGURA 7.



FIGURA 7. RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE CONSIDERANDO O DESFECHO DE ANOS DE VIDA SALVOS

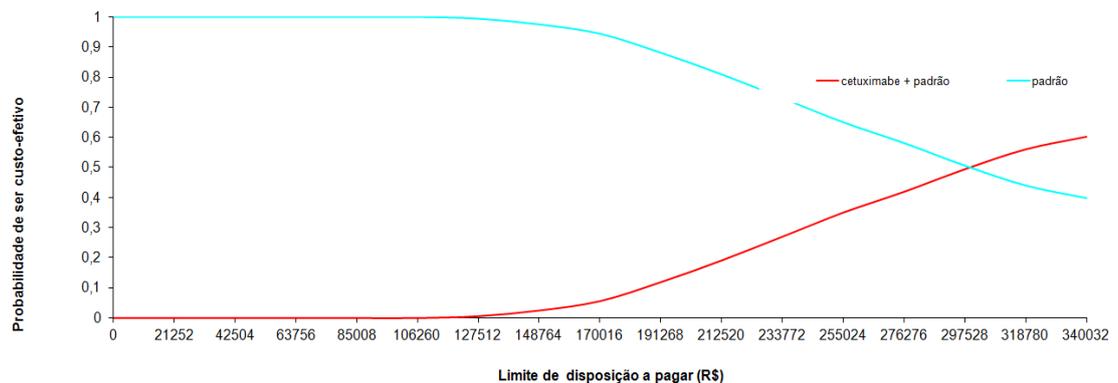


Pode-se observar que 97,8% dos resultados permaneceram no quadrante 1, representando resultados com uma efetividade incremental positiva (cetuximabe possui maior benefício comparado tratamento convencional) e um custo incremental positivo (cetuximabe possui um custo superior ao do tratamento convencional).

A probabilidade do cetuximabe aliado à terapia convencional ser custo-efetivo dependendo do limite de disposição para pagar por ano de vida salvo está apresentada na curva de aceitabilidade de custo-efetividade da FIGURA 8.



FIGURA 8. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



Avaliação crítica da CONITEC – Análise de custo-efetividade

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou análise do estudo produzido pelo demandante, e também foram recuperados através de busca no Medline por estudos econômicos que tenham avaliado a custo-efetividade do cetuximabe associado à quimioterapia baseada em platina em comparação à quimioterapia baseada em platina isolada no tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço metastático/recidivante. Não foi encontrado estudo nacional de avaliação econômica na perspectiva do SUS.

Análise de custo-efetividade – Demandante

O estudo de custo efetividade enviada pelo demandante apresenta um cenário bem definido com a questão em pauta clara e objetiva. O demandante explica o contexto da política atual das doenças raras e que a doença metastática de carcinoma de cabeça e pescoço se encaixa neste grupo, dado sua incidência e prevalência. Também está bem definida a perspectiva do SUS para a identificação dos custos, no qual os custos indiretos não teriam justificativas de serem levadas em consideração. Como os efeitos adversos, chamados neste documento de eventos clínicos, não foram extraídos de evidência mais robusta, alguns custos poderiam enviesar os resultados finais desta análise. No entanto, as alternativas comparadas neste estudo econômico são justificáveis, pois o demandante propõe sua nova tecnologia comparando com o atual protocolo do SUS. Fator importante a ser levantado é que a população do estudo não pode ser diretamente comparado com a população brasileira, dado que a fonte da eficácia vem de estudo realizado em países da EUROPA e foi identificado que alguns subgrupos parecem ser mais responsivos ao uso do cetuximabe. Desta forma, os indivíduos com melhor performance na escala de Karnofsky, com idade menor que 60 anos e



com localização do tumor na cavidade bucal com análise histopatológica com moderada diferenciação poderiam ter sido alvo de análise econômica como cenário alternativo.

Ponto alto da análise é a evidência de eficácia do cetuximabe, pois existem somente 2 ensaios clínicos, sendo que um deles aponta na direção de não efeito e o outro ensaio clínico aponta para direção de efeito, com o intervalo de confiança com valor limítrofe para o não efeito, HR com limite superior do IC95=0,99. Desta forma, sabendo que todo ensaio clínico tem critério de elegibilidade mais restrito que a população geral e devido ao, óbvio, maior controle das intervenções e acompanhamento dos pacientes, gerando um mundo artificial, é sabido que normalmente os estudos de eficácia superestimam valores de efetividade. Assim sendo, a eficácia/efetividade do cetuximabe neste cenário parece estar imprecisa e inconsistente. Comprometendo o estudo econômico, pois se assumirmos o cenário de não efeito ou com efeito de 0,99, ela se torna uma tecnologia dominada ou praticamente dominada sem nenhuma análise sofisticada, dado o valor incremental elevado desta tecnologia.

O processo dos tratamentos desta doença foi apresentada a especialistas da área e consolidadas por eles para levantamento dos custos. Para eficácia, os desfechos mais relevantes foram analisados, mas os malefícios não foram pesquisados em estudos observacionais mais longos, desta forma é necessário que mais evidências consolidem os números dos efeitos adversos principalmente em períodos de uso mais contínuo, como foi proposto pelo modelo que mantém o uso da droga se a doença manter-se estável ou em resposta a droga.

O estudo deixa bem explícito o ano que os dados de custo foram extraídos e foram ajustados por um desconto de 5% para projeção ao longo do modelo a partir do primeiro ano. Além disso, todo o processo de especificação do processo de construção d modelo, o estudo apresenta os valores comparativos de forma explícita os valores incrementais. Além disso, o estudo traz a análise de sensibilidade probabilística que carrega informação útil para o tomador de decisão.

Todos os pontos descritos, podem ser ajustados, mas não comprometem em tudo a análise apresentada pelo demandante. No entanto, apesar do esforço no desconto dado pelo demandante de 8%, a análise de custo-efetividade apresentada pela razão de custo-efetividade incremental, R\$ 228.193,99 por ano de vida salvo, é alto.



4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada pelo demandantes com o objetivo de estimar a quantidade de recursos necessários para a incorporação do cetuximabe no tratamento de pacientes metastáticos/recidivantes do câncer de cabeça e pescoço, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, num horizonte de tempo de 5 anos.

Foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, onde o financiador poderá estimar a partir do número de pacientes com carcinoma das células escamosas de cabeça e pescoço metastático elegíveis ao tratamento com cetuximabe, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com este medicamento.

Seguindo a recomendação da CONITEC, foi elaborada no cenário base uma análise de impacto orçamentário, considerando a abordagem de dados do mundo real (demanda já existente no SUS), na qual o número de pacientes elegíveis ao tratamento foi estimado com base no número de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde publicados pelo Datasus.

Com base nestes dados, foi analisada uma coorte retrospectiva de novos pacientes que realizaram os dois procedimentos indicados para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço junto ao SUS entre os anos de 2008 a 2013, sendo eles:

- 03.04.02.020-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO AVANÇADO
- 03.04.05.016-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO

O volume total de pacientes tratados com os procedimentos descritos acima para o período supracitado, bem como o percentual correspondente à terapia com carboplatina e cisplatina estão apresentados na

TABELA 22.

TABELA 22. COORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NOS ANOS DE 2008 A 2013

03.04.02.020-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO AVANÇADO

Ano	2009	2010	2011	2012	2013
-----	------	------	------	------	------



Número de pacientes novos	2009	2010	2011	2012	2013
3.581	3.712	3.643	3.803	3.871	
03.04.05.016-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO					
Ano	2009	2010	2011	2012	2013
Número de pacientes novos	1.116	1.281	1.480	1.494	1.555
Mercado Total					
Número de pacientes novos	4.653	4.935	5.066	5.235	5.351

A partir destes dados, foi realizada uma projeção através de uma tendência linear para se estimar o número de pacientes novos que iniciarão para os anos de 2015 até 2019. Para estes pacientes, buscou-se por determinar o percentual que faz uso de carboplatina e cisplatina, a fim de definir a população a se beneficiar com o tratamento com cetuximabe no SUS. Em consulta ao Datasus **Erro! Indicador não definido.** no ano de 2013, constatou-se que 59% dos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço recorrente/metastático fazem uso de platina como tratamento de primeira linha e por ser a terapia padrão do SUS, aplicando esta taxa, portanto, sobre os pacientes novos de cada ano que teriam indicação para receberem cetuximabe, e obtendo-se a população elegível ao tratamento, conforme TABELA 23.

TABELA 23. PROJEÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
Total de Pacientes novos	5.726	5.896	6.066	6.235	6.405
% de pacientes tratados com platina	59%	59%	59%	59%	59%
Total de Pacientes elegíveis	3.379	3.479	3.579	3.679	3.779



Uma pesquisa específica de mercado foi realizada no ano de 2013 a fim de estimar o percentual de tratamento com quimioterapia citotóxica correspondente ao uso exclusivo com Cetuximabe. Tal estudo incluiu médicos que praticam algum regime terapêutico para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço metastático, bem como a linha de tratamento e os procedimentos adotados para os respectivos tratamentos considerados. Foi utilizado o método quantitativo de pesquisa por meio de Painel (diary study).

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 50% do mercado alvo em 2019, como detalhado na TABELA 24. Estes percentuais se justificam por conta especialmente, da condição clínica destes pacientes.

TABELA 24. MARKET-SHARE ESTIMADO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE

Market-share	2015	2016	2017	2018	2019
Tratamento convencional	62%	55%	55%	55%	50%
Cetuximabe + tratamento convencional	38%	45%	45%	45%	50%

Neste cenário após a incorporação de cetuximabe foi projetado o número de pacientes em acompanhamento tratados com cetuximabe associado à terapia convencional ou terapia convencional isolada de acordo com o market-share apresentado na TABELA 24. Esse market-share foi aplicado sobre o custo de tratamento com cetuximabe associado à terapia convencional ou terapia convencional isolada.

Os custos médios por ano de acompanhamento foram obtidos também do modelo de custo-efetividade previamente desenvolvido e estão apresentados na TABELA 25, considerando-se os custos médios por paciente vivo em acompanhamento.

TABELA 25. CUSTO INCREMENTAL DO TRATAMENTO E TOTAL POR ANO DE SEGUIMENTO

Ano de tratamento	Tratamento Convencional	Cetuximabe + Tratamento Convencional
1	R\$6.882	R\$47.536
2	R\$504	R\$1.819
3	R\$121	R\$211



4	R\$23	R\$48
5	R\$5	R\$13
Total	R\$7.535	R\$49.629

Os custos médios anuais foram multiplicados pelo número de pacientes estimados em tratamento com cetuximabe associado à terapia convencional ou terapia convencional isolada a cada ano. Para pacientes diagnosticados no ano de 2015, foi atribuído o custo do primeiro ano de tratamento em 2015, do segundo ano de tratamento em 2016 e assim por diante, até o quinto ano de tratamento. Para pacientes diagnosticados em 2016, foi atribuído o custo do primeiro ano de tratamento em 2015, do segundo ano de tratamento em 2016 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 26, apresenta o custo total estimado no cenário atual, em que 100% dos pacientes são tratados com terapia convencional isolada. Na TABELA 27 são calculados os custos totais esperados para o cenário projetado após a incorporação de cetuximabe associado à terapia convencional, em que parte dos pacientes seriam tratados com cetuximabe associado e os demais com terapia convencional isolada.

TABELA 26. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
2015	R\$23.251.877	R\$1.704.445	R\$408.800	R\$78.119	R\$15.888
2016	----	R\$23.940.532	R\$1.754.926	R\$420.908	R\$80.432
2017	----	----	R\$24.629.188	R\$1.805.407	R\$433.015
2018	----	----	----	R\$25.317.844	R\$1.855.888
2019	----	----	----	----	R\$26.006.500
Total	R\$23.251.877	R\$25.644.978	R\$26.792.915	R\$27.622.278	R\$28.391.724

TABELA 27. CUSTO TOTAL DE TRATAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DE CETUXIMABE

Ano	2015	2016	2017	2018	2019
-----	------	------	------	------	------



2015	R\$75.446.139	R\$3.703.241	R\$546.101	R\$116.515	R\$30.613
2016	----	R\$87.580.138	R\$3.812.920	R\$562.275	R\$124.358
2017	----	----	R\$90.099.403	R\$3.922.600	R\$594.609
2018	----	----	----	R\$92.618.669	R\$4.274.101
2019	----	----	----	----	R\$179.631.912
Total	R\$75.446.139	R\$91.283.378	R\$94.458.425	R\$97.220.060	R\$184.655.593

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, como detalhado na TABELA 28.

TABELA 28. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO EM 5 ANOS

Impacto orçamentário	2015	2016	2017	2018	2019
Cenário atual	R\$23.251.877	R\$25.644.978	R\$26.792.915	R\$27.622.278	R\$28.391.724
Cenário projetado	R\$75.446.139	R\$91.283.378	R\$94.458.425	R\$97.220.060	R\$184.655.593
Incremental	R\$52.194.263	R\$65.638.401	R\$67.665.511	R\$69.597.782	R\$156.263.869

O resultado da análise de impacto orçamentário no cenário base projeta um gasto adicional de aproximadamente R\$ 52 milhões no primeiro ano após a incorporação do cetuximabe e R\$ 411 milhões em 5 anos.

Avaliação crítica do impacto orçamentário – CONITEC

O impacto orçamentário proposto pelo demandantes 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 o protocolo de tratamento dos efeitos adversos não tem confiabilidade, devido não estar apoiado em literatura mais robusta, no entanto, valores adicionais não teriam impacto sobre o resultado desta projeção. Um ponto de incerteza, está relacionado aos pressupostos utilizados para identificar o número de potenciais usuários da nova tecnologia que irão compartilhar o mercado, no qual este número de 38% mostrado na TABELA 24, é uma estimativa do próprio demandante e não tem referência. Neste mesmo



sentido a estimativa que em 5 anos, somente um aumento de 12% no uso da nova tecnologia também parece estar subestimada.

Por fim, o resultado da projeção deste estudo de impacto orçamentário está bem claro quanto a sua transparência no processo de construção. No entanto, ele pode estar subestimado se os dados de Market-share não se comportarem da forma simulada. De qualquer forma, o número de pacientes potenciais do uso desta tecnologia é relativamente baixo, mas o montante de R\$ 411 milhões projetados para serem gastos em 5 anos é uma quantia considerável para um benefício que ainda se mostra incerto.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do cetuximabe para tratamento do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço metastático/recidivante é baseado em dois ensaios clínicos, que mostraram resultados diferentes, ambos com nível de evidência 1b na escala de Oxford(27) .

Neste sentido, os resultados apresentados pelo estudo de Vermorken et al(24) sugerem eficácia com magnitude de efeito limítrofe e incerto para a efetividade devido aos 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 baseada em somente um estudo com comparação à terapia padrão, além disso o SUS já disponibiliza alternativas além do uso da cisplatina.

A avaliação econômica apresentada, tem bom desenho e desenvolvimento do estudo, mas foram utilizados dados de um único ensaio clínico. Nessa avaliação econômica houve extrapolação dos dados do custo-efetividade, considerando o horizonte de tempo de mais de 10 anos, entretanto os pacientes com câncer de cabeça e pescoço não alcançam este tempo de sobrevivência, deixando assim o grau de incerteza elevado quanto a validade do modelo apresentado.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC



Os membros da CONITEC presentes na 33ª reunião do plenário do dia 05/03/2015 apreciaram a proposta de incorporação do cetuximabe no tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço Metastático.

Considerou-se que os estudos disponíveis apresentam incertezas em relação à eficácia comparativa e segurança da tecnologia para indicação solicitada. Assim, os membros da CONITEC presentes, por unanimidade, deliberaram por não recomendar a incorporação do cetuximabe no tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço Metastático.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/03/2015 e 07/04/2015. Foram recebidas 29 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 148, que tratou da demanda sobre o Cetuximabe no Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço Recidivado/Metastático.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 27,6% (n= 8) de instituições de saúde/hospitais, 10,3% (n= 3) de instituições de ensino, 3,5% (n= 1) de empresas farmacêuticas e as demais de secretarias municipais e estaduais de saúde, além do Ministério da Saúde.

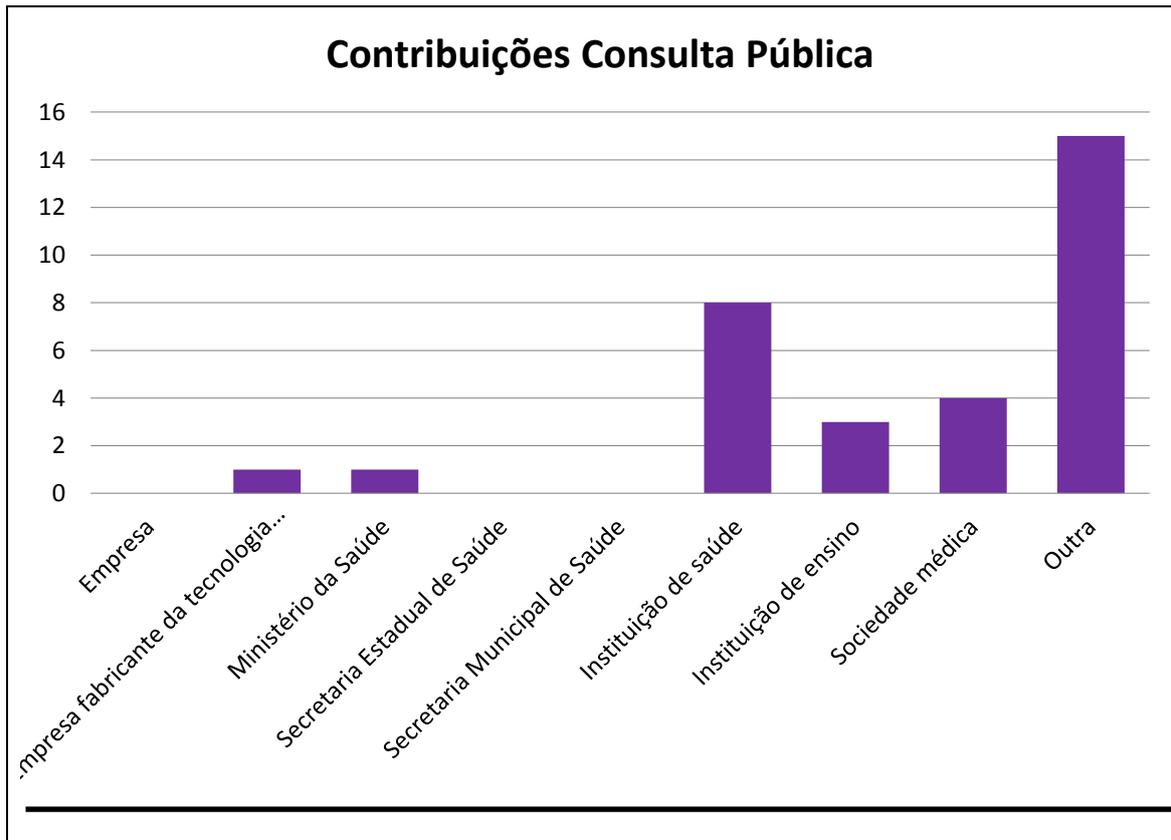


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As 29 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:

QUADRO 2: CONTRIBUIÇÕES OBTIDAS DURANTE A CONSULTA PÚBLICA

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Eficácia da tecnologia	Cetuximabe deveria ser incorporado para o tratamento do câncer de células escamosas de cabeça e pescoço. (Algumas contribuições de evidências enviadas).	Todos os estudos encaminhados pela consulta pública foram revisados. Dois ensaios clínicos são as evidências que delineam a eficácia do cetuximabe no contexto solicitado, e, ambos foram revisados e discutidos novamente. Um ensaio clínico não mostra diferença estatística na sobrevida global e o outro mostra 2,7 meses de aumento na sobrevida global com o uso do cetuximabe e magnitude do efeito próximo da não eficácia (HR= 0,8, com limite superior do IC95%= 0,99, p=0,04), ambos são ensaios clínicos randomizados, fase III. Assim, há



		incerteza da efetividade desta tecnologia, dado o contexto comparativo e outras alternativas de tratamento já incorporadas aos SUS. Importante ser pontuado, que este documento não tem objetivo de restringir o uso da tecnologia e sim recomendar a incorporação ou não dado diversos critérios que permeiam a decisão de incorporação a lista de componentes especiais do SUS.
Análise de custo-efetividade	Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) alto e análise inadequada	As contribuições sobre o estudo de custo-efetividade também foram levantadas pelo documento, considerando os pontos apontados pela contribuição pública. Sendo estes: modelo inadequado em alguns aspectos e RCEI desfavorável
Desconhecimento do tema e conceitos inadequados	Diversas contribuições sobre a doença e conceitos em tratamento oncológico foram levantados para serem ajustados no documento	Todos os pontos que receberam contribuição pública, para alteração no texto, foram considerados pertinentes e alterados nesta versão. Relevante lembrar, que o objetivo da consulta pública é a construção em conjunto das diversas perspectivas, seja ela do paciente, dos especialistas, do SUS e dos desenvolvedores de tecnologias em saúde para um documento que alcance as diversas expectativas.

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Considerando que o tratamento proposto não apresenta evidência de superioridade na eficácia (sobrevida global), benefício marginal no desfecho sobrevida livre de progressão, ou doença estável, eventos adversos sérios e custo elevado, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/05/2015 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do cetuximabe para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço recidivante/metastático.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 121/2015.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 23, DE 8 DE JUNHO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o cetuximabe no tratamento do câncer de cabeça



e pescoço metastático no âmbito do
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 no tratamento do câncer de cabeça e pescoço metastático no âmbito do 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://conitec.gov.br/>.

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.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

Publicada no DOU nº 107, pág. 36, de 9 de junho de 2015.

10. REFERÊNCIAS

1. Up To date - Figura 5 [Internet]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC/62744&topicKey=ONC/3398&rank=1~150&source=see_link
2. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. Br J Cancer [Internet]. 2005;92(8):1341-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846296>
3. Instituto Nacional do Cancer (INCA) [Internet]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
4. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>
5. AMB - Projeto Diretrizes [Internet]. Available from: <http://www.projetodiretrizes.org.br>
6. 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 [Internet]. 2003;349(22):2091-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645636>



7. 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* [Internet]. 2004;100(6):1171–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022283>
8. 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* [Internet]. 2000;355(9208):949–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768432>
9. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(34):8646–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314626>
10. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(11):1116–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>
11. Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol / ESMO* [Internet]. 2010;21(10):1967–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20335368>
12. GRADE Workgroup [Internet]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
13. CEBM - table of evidence [Internet]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
14. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics* [Internet]. 7th ed. Duxbury Press; 2010. 888 p. Available from: <http://www.amazon.com/dp/0538733497>
15. Bland M, Peacock J. *Statistical questions in evidence-based medicine* [Internet]. Oxford; New York: Oxford University Press; 2000. Available from: http://www.amazon.com/Statistical-Questions-Evidence-Based-Medicine-Martin/dp/0192629921/ref=sr_1_17?ie=UTF8&qid=1371995152&sr=8-17&keywords=statistics+in+medicine
16. Altman DG. *Practical statistics for medical research* [Internet]. London: Chapman & Hall; 1991. Available from: http://www.amazon.com/Practical-Statistics-Medical-Research-Statistical/dp/0412276305/ref=sr_1_7?ie=UTF8&qid=1371995119&sr=8-7&keywords=statistics+in+medicine
17. Symons MJ, Moore DT. Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2002;55(9):893–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393077>