

Nota Técnica 89498

Data de conclusão: 10/08/2022 17:55:46

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 89498

CID: C02 - Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua

Diagnóstico: Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CETUXIMABE

Via de administração: EV

Posologia: cetuximabe 5 mg/ml aplicar EV, a dose 400 mg/m² (aplicação, EV, de 612 mg EV - SC 1,53 m²) no D1 (dose de ataque), seguido de 250 mg/m² (aplicação EV de 382 mg EV - SC 1,53 m²), semanalmente, como manutenção.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia com fármacos como metotrexate, derivados de platina ou taxanos. Esclarece-se que para o tratamento de câncer via Sistema Único de Saúde (SUS) não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CETUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 877,77

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CETUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CETUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cetuximabe é um anticorpo monoclonal que age bloqueando o receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Por esse motivo, juntamente com o bevacizumabe e o panitumumabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose nas células cancerígenas (7,8).

O tratamento de primeira linha do câncer de cabeça e pescoço metastático ou recidivado com cetuximabe em combinação com quimioterapia foi testado em ensaio clínico fase 3, com 442 pacientes (9). Os pacientes foram randomizados para tratamento com cisplatina 100 mg/m² no primeiro dia ou carboplatina com AUC de 5, associada a 5-fluorouracil (1000 mg/m² por dia, por 4 dias) a cada 21 dias com ou sem cetuximabe (400 mg/m² na dose inicial, seguido de aplicações semanais de 250 mg/m²). Um total de 39% dos pacientes haviam recebido tratamento com quimioterapia nos seis meses que precederam o início do estudo. O tratamento com cetuximabe poderia ser continuado até progressão, porém o tratamento com quimioterapia era suspenso após 6 ciclos. Este estudo demonstrou um aumento da sobrevida global com a combinação de quimioterapia e cetuximabe (mediana de 10,1 vs. 7,4 meses, HR para morte de 0,80, intervalo de confiança de 95% de 0,4 a 0,99). Resultados semelhantes foram encontrados para sobrevida livre de progressão (mediana de 5,6 vs. 3,3 meses). Não houve incremento significativo de toxicidade no grupo que utilizou cetuximabe.

Um estudo de fase 2 comparou 4 ciclos de quimioterapia com cisplatina, docetaxel e cetuximabe com 6 ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracil, cisplatina e cetuximabe em 541 pacientes com câncer de cabeça pescoço recidivado ou metastático (10). Este estudo não demonstrou vantagem de um esquema de quimioterapia em relação ao outro com mediana de sobrevida global de 14,5 meses para o grupo de quimioterapia baseada em fluorouracil e 13,4 meses para o grupo de tratamento baseado em docetaxel.

Para o tratamento em segunda linha, três estudos de fase 2 testaram o cetuximabe. O primeiro deles foi um estudo aberto com 103 pacientes que haviam progredido a 2-6 ciclos de quimioterapia baseada em platina, que testou o cetuximabe em monoterapia na dose inicial de 400 mg/m² seguido por doses semanais de 250 mg/m² por 6 ou mais aplicações (11). Aqueles que apresentavam progressão de doença eram expostos a terapia de resgate com cetuximabe mais uma quimioterapia baseada em platina. O estudo apresentou taxas de resposta de 13% e controle de doença em 46% dos pacientes, com tempo para progressão de doença de 70 dias. A mediana de sobrevida global foi de 178 dias.

O segundo estudo incluiu 132 pacientes para receber dois ciclos de cisplatina e paclitaxel ou cisplatina e fluorouracil (12). Aqueles que tinham resposta completa ou parcial continuavam com seu tratamento e aqueles que apresentavam doença estável ou progressão de doença recebiam tratamento com cetuximabe (dose inicial de 400mg/m² seguido por doses semanais

de 250 mg/m²) em combinação com cisplatina (75-100 mg/m² a cada 3 semanas). A taxa de resposta objetiva foi de 20% nos pacientes com doença progressiva (5 pacientes), 18% nos pacientes com doença estável (6 pacientes) com duração de resposta de 1,2 e 7,4 meses respectivamente.

O terceiro estudo testou o cetuximabe na mesma dose descrita previamente em combinação com cisplatina na dose utilizada no momento da progressão da doença em 96 pacientes (11). Neste estudo a mediana de tempo até progressão foi de 85 dias e a mediana de sobrevida global foi de 183 dias. A taxa de resposta foi de 10% e o controle de doença (resposta completa, resposta parcial ou doença estável) foi de 53%.

O cetuximabe é produzido pela empresa Merck S/A sob o nome comercial Erbitux® na forma farmacêutica de solução injetável. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em maio de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento de um ano.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para a realidade brasileira referente ao uso de cetuximabe na condição em questão, como segunda linha de tratamento. No entanto, em avaliação de custo-efetividade da CONITEC publicado em 2015, a adição de cetuximabe à quimioterapia de primeira linha em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recidivado ou metastático foi associada a uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 228.193,99 por ano de vida ganho quando comparado à quimioterapia isolada valor que representa o dobro do limiar de custo-efetividade, que é estimado em três vezes o valor do PIB per capita brasileiro (aproximadamente R\$ 100.000,00) (6). Ainda, o impacto orçamentário da sua incorporação foi estimado em, aproximadamente, R\$ 52 milhões no primeiro ano da incorporação e R\$ 411 milhões em um horizonte temporal de cinco anos.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda o uso do cetuximabe no tratamento do câncer de cabeça e pescoço recidivado ou metastático quando em associação à quimioterapia. Na tomada desta decisão foram associados a ICERs substancialmente mais altos dos que os considerados aceitáveis para o seu sistema de saúde. Além disso, fica claro em sua análise que mesmo com os valores apresentados o RCEI real desta tecnologia é provavelmente maior devido a erros metodológicos na análise econômica realizada pela indústria farmacêutica (extrapolação de resultados dos estudos clínicos para estimar a sobrevida dos pacientes entre outros). Porém, é importante constar que essa análise e a consequente incorporação ocorreram apenas após acordo de comercialização específico que incluía redução de preço do fármaco - os valores exatos das RCEI calculadas não são informados no parecer público para evitar o cálculo do desconto associado ao esquema de acesso do paciente e ao contrato de acesso comercial (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global para pacientes com uso do cetuximabe em primeira linha. Incerteza sobre o efeito em segunda linha (como o caso em tela).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia o tratamento com cetuximabe para câncer de cabeça e

pescoço em terceira linha (já realizou tratamento com 5 ciclos de carboplatina-paclitaxel e 5-FU em combinação com cisplatina). Para essa situação não existem evidências clínicas que apoiam o uso de tal tratamento. Para o tratamento em segunda linha existem apenas estudos de fase 2, sem comparação com grupo controle e, portanto, sem descrição de desfechos como sobrevida global ou sobrevida livre de progressão.

Além disso, a tecnologia apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável: a análise nacional da tecnologia realizada pela CONITEC apresentou parecer desfavorável não recomendando a incorporação deste tratamento ao SUS e a análise internacional da tecnologia incorporou essa tecnologia apenas após acordo comercial. Ademais, a tecnologia apresenta alto impacto orçamentário e portanto o uso pode gerar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. \[Internet\]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabecaPescoco_2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabecaPescoco_2015.pdf)

2. [Furtado Mendonça Casati M, Altieri Vasconcelos J, Silva Vergnhanini G, Fernandez Contreiro P, Bedenko da Graça T, Ledo Kanda J, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2012;](#)

3. [Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)

4. [National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers \[Internet\]. 2022. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

5. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe no Tratamento do câncer de Cabeça e Pescoço Metastático. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Cetuximabe_MetastaseCeC_CP.pdf

6. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe no Tratamento do câncer de Cabeça e Pescoço Recidivado/Metastático. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Cetuximabe_MetastaseCeP_final.pdf

7. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2008;28(6):742–54.

8. Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New Issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor–negative colorectal cancer: The role of vascular endothelial growth factor. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1957–1957.

9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116.

10. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463. Epub 2021 Mar 5

11. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2171

12. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. J Clin Oncol. 2005;23(24):5578. Epub 2005 Jul 11.
13. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. J Clin Oncol. 2005;23(24):5568. Epub 2005 Jul 11.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck [TA473]. Published: 14 October 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/resources/cetuximab-for-treating-recurrent-or-metastatic-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-pdf-82604964343237>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de câncer de língua (CID 10 C02) com diagnóstico em 2020 sendo tratada com três ciclos de cisplatina em combinação com radioterapia. Apresentou progressão cervical e pulmonar em 2021 sendo tratado, então, com 5 ciclos de carboplatina-paclitaxel de agosto a novembro de 2021, apresentando nova progressão de doença. Após isso, iniciou tratamento com 5-fluorouracil (5-FU) em combinação com cisplatina já tendo realizado 4 ciclos até o momento da emissão do laudo (Evento 1 - LAUDO6). Pleiteia nessa situação o tratamento com cetuximabe.

Câncer de cabeça e pescoço é o nome que se dá ao conjunto de tumores que se manifestam na boca, na faringe (hipofaringe, orofaringe e nasofaringe) e na laringe, entre outras localizações desta região (1). Os cânceres de cavidade oral (amígdala, base da língua e orofaringe) estão entre os tumores que mais comumente atingem a região da cabeça e pescoço: representa cerca de 50% dos tumores malignos que acometem essa área, sendo o câncer de língua o mais prevalente. No Brasil, observa-se um aumento da incidência deste tipo de câncer nos últimos anos, com incidência aumentada a partir dos 50 anos de idade (1-3). O tipo histológico mais comum e também o que guarda relação mais clara com o fumo e o álcool é o carcinoma epidermóide, presente em mais de 90% dos casos (2,3).

Trata-se de uma doença com prognóstico reservado, cuja sobrevida de cinco anos é estimada em 39% e 27% quando em estágios localmente avançado e metastático, respectivamente. Por definição, os pacientes com doença nos estágios avançados têm tumores maiores que 4 cm na maior dimensão, invasão de estruturas adjacentes e/ou evidência de envolvimento de linfonodos (1,3).

O tratamento do câncer de cavidade oral em estágio avançado é, preferencialmente, a ressecção cirúrgica. Conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, trata-se de uma doença pouco sensível à terapia antineoplásica sistêmica, o que limita a utilidade da quimioterapia paliativa na doença recidivada, com esquema terapêutico adequado à condição clínica, capacidade funcional e preferência do doente, podendo ser utilizada monoterapia (metotrexato, derivado de platina ou taxano) ou poliquimioterapia baseada em platina (1). A quimioterapia paliativa empregando dois ou mais medicamentos deve ser reservada aos pacientes sem limitação clínica para receber esquemas com derivados da platina com capacidade funcional preservada (ECOG 0 ou 1). Divulgada em 2022, diretriz internacional recomenda a casos de câncer de cabeça e pescoço, recidivante à quimioterapia paliativa de

primeira e segunda linhas, cuidados de suporte exclusivo (4).

Acerca especificamente do câncer de língua, como acomete o caso em tela, recomenda-se, inicialmente, ressecção cirúrgica (4). Diante da impossibilidade de realizar ressecção cirúrgica, indica-se radioterapia local, ou a combinação de quimioterapia e radioterapia, como realizado pelo caso em tela. Na recidiva da doença, em pacientes para os quais a ressecção cirúrgica não é indicada, há possibilidade de radioterapia, quimioterapia sistêmica, imunoterapia, imunoterapia em combinação com quimioterapia, tratamentos biológicos como anticorpos monoclonais em combinação com quimioterapia (como o pleiteado pela parte autora) ou cuidados de suporte exclusivo, não havendo regime quimioterápico de preferência (4).