



Brasília, DF | maio de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Regimes de tratamento com cetuximabe ou
pembrolizumabe para carcinoma espinocelular de cabeça
e pescoço recidivado ou metastático

2024 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Patentes

MunIQUE Goncalves Guimaraes – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

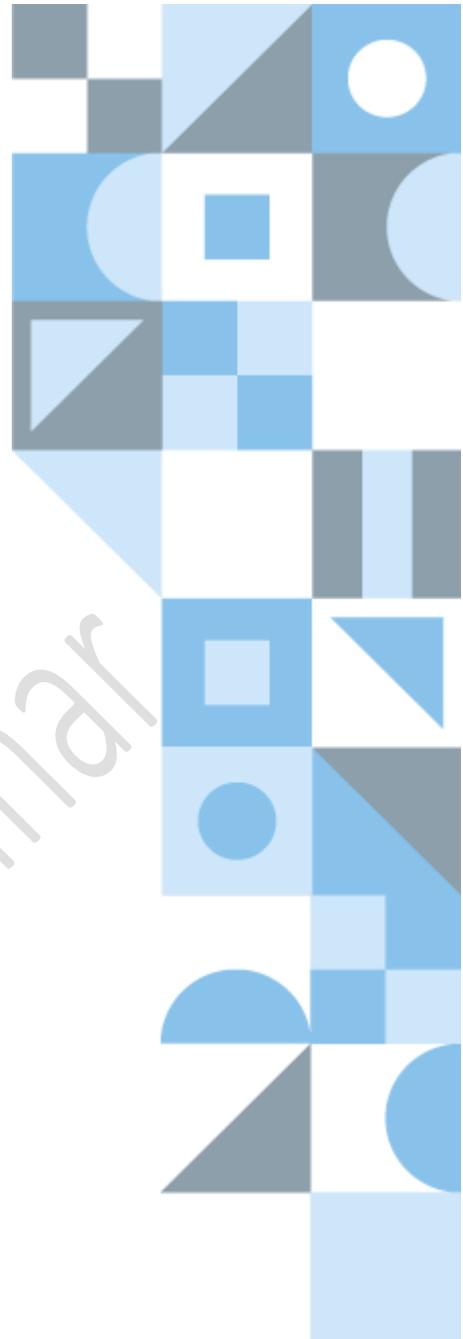
Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACU	Análise de Custo-Utilidade
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AV	Anos de Vida
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
BPS	Banco de Preços em Saúde
CACE	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
HR	<i>Hazard ratio</i>
MTX	Metotrexato
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RoB 2.0	<i>Risk of Bias 2.0</i>
RS	Revisão Sistemática
PartSA	Análise de Sobrevida Particionada
P5FU	Carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI.....	42
Tabela 2. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS, para a população geral (independente do status PD-L1).....	50
Tabela 3. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS, para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos.....	51
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental anual para população total elegível considerando custos de tratamento e acompanhamento.....	54
Tabela 5. Impacto orçamentário incremental anual para pacientes PD-L1 positivos, considerando custos de tratamento e acompanhamento.....	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do cetuximabe.....	17
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe.....	19
Quadro 3. Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED.....	21
Quadro 4. Custo estimado do tratamento.....	22
Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).....	23
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para a população geral – desfecho sobrevida global.....	29
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para a população geral – desfecho sobrevida livre de progressão.....	30
Quadro 8. Características da avaliação econômica.....	32
Quadro 9. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ.....	40
Quadro 10. Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).....	47
Quadro 11. Estimativa de pacientes incidentes por ano para população geral (independente da expressão de PD-L1).....	48
Quadro 12. Estimativa da população elegível para os anos de 2025 – 2029.....	49
Quadro 13 - Tratamento de primeira linha de pessoas adultas com CECR R/M.....	62
Quadro 14. Recomendações para o cetuximabe das agências internacionais de ATS.....	64
Quadro 15. Recomendações para o pembrolizumabe das agências internacionais de ATS.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de SG.....	26
Figura 2. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de SLP.....	27
Figura 3. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3	28
Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. Fonte: elaboração própria.....	35
Figura 5. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço quimioterapia padrão com P5FU. Fonte: elaboração própria.....	36
Figura 6. Curvas extrapoladas para SG e SLP ajustadas pelos respectivos HR estimados na meta-análise indireta. Fonte: elaboração própria.....	37
Figura 7. Fronteira de eficiência – resultados da ACE para o desfecho de custo e AVAQ.....	41
Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA. Fonte: elaboração própria.....	43
Figura 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade para cetuximabe + quimioterapia <i>versus</i> quimioterapia, considerando PSA. Fonte: elaboração própria.....	44

Figura 10. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade para pembrolizumabe <i>versus</i> pembrolizumabe + quimioterapia <i>versus</i> quimioterapia, considerando PSA. Fonte: elaboração própria.	44
Figura 11. Análise de sensibilidade determinística para a comparação cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão. Fonte: elaboração própria.	45
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística para a comparação pembrolizumabe vs. quimioterapia padrão. Fonte: elaboração própria.	46
Figura 13. Análise de sensibilidade determinística para a comparação pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão. Fonte: elaboração própria.	46
Figura 14. Análise de impacto orçamentário para o cenário atual e cenários propostos considerando a população total elegível – R\$ total por ano. Fonte: elaboração própria.	56
Figura 15. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário para o cenário proposto 5. Fonte: elaboração própria.	57
Figura 16 - Análise de impacto orçamentário para o cenário atual e cenários propostos considerando subgrupo de pacientes PD-L1 positivos – R\$ total por ano. Fonte: elaboração própria.	58

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONFLITO DE INTERESSE	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	INTRODUÇÃO.....	14
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	14
4.2	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	15
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	16
5	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	17
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	23
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS.....	24
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	25
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	27
6.4	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS	28
6.5	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	31
7	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	32
7.1	MÉTODOS.....	33
7.2	RESULTADOS.....	41
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	47
8.1	MÉTODOS.....	47
8.2	RESULTADOS.....	53
9	ACEITABILIDADE.....	60
10	IMPLEMENTAÇÃO E VARIABILIDADE.....	60
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	61
12	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	64
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE	65
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
15	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	68
16	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE 1 - MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	76
	APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS	84
	APÊNDICE 3 – ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS ELEGÍVEIS.....	85
	APÊNDICE 4 – ESTUDOS NÃO INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE INDIRETA	87
	APÊNDICE 5 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE INDIRETA.....	88
	APÊNDICE 6 – RESULTADOS DETALHADOS DAS META-ANÁLISES INDIRETAS.....	94
	APÊNDICE 7 – CURVAS DE SLP E SG E CRITÉRIOS DE AIC/BIC	100
	APÊNDICE 8 – CUSTOS APLICADOS NAS ANÁLISES ECONÔMICAS	102
	APÊNDICE 9 – LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DOS CECF SEGUNDO A LITERATURA	105
	APÊNDICE 10 – PARÂMETROS E RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS	106

Relatório preliminar

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação **do cetuximabe e do pembrolizumabe** para o tratamento sistêmico do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Cabeça e Pescoço (Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos são: avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário do cetuximabe e do pembrolizumabe para o tratamento da referida população.

2 CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Cetuximabe associado à quimioterapia; pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia.

Indicação: Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS).

Introdução: Os CECP desenvolvem-se a partir do epitélio da mucosa na cavidade oral, faringe e laringe e são as neoplasias malignas mais comuns que surgem na cabeça e pescoço. Aproximadamente 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na região de cavidade oral; 15% na faringe; 25% na laringe; e o restante em glândulas salivares e tireoide. Estudos clínicos em pacientes com CECP recidivado ou metastático indicam que os medicamentos mais ativos são o metotrexato, cisplatina, fluorouracila, bleomicina, paclitaxel e docetaxel. No entanto, esses medicamentos produziram taxas de resposta da ordem de 20%-30%, com curta duração (3-5 meses) e raramente respostas completas. Devido às evidências do regime EXTREME (cetuximabe, cisplatina e 5-fluorouracil) demonstrarem um aumento significativo no tempo de sobrevida global em comparação com o grupo controle com menos eventos adversos, o regime foi estabelecido como o tratamento padrão de primeira linha. Adicionalmente, devido ao pembrolizumabe ativar a resposta do sistema imunológico contra o câncer, a imunoterapia também tem sido uma opção de primeira linha para tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático, especialmente em expressores de PD-1, aproximadamente 85% dos casos de CECP. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, bem como evidências econômicas do cetuximabe e pembrolizumabe para o tratamento sistêmico de primeira do CECP recidivado ou metastático.

Pergunta: Em pacientes adultos com CECP recidivado ou metastático, o tratamento sistêmico de primeira linha com cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia são eficazes e seguros quando comparado com quimioterapia?

Evidências clínicas: Foram realizadas meta-análises indiretas a partir de ECRs fase 3 com pacientes com CECP recidivado/metastático em primeira linha de tratamento, para avaliar a eficácia do cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia, comparados à quimioterapia à base de platina com 5-fluorouracil (P5FU). O cetuximabe + quimioterapia foi superior à quimioterapia sozinha P5FU (HR 0,80), porém com IC95% limítrofe (0,64-0,99). O pembrolizumabe, seja associado à quimioterapia ou em monoterapia, apresentou os maiores benefícios em termos de sobrevida global (SG) quando comparado à P5FU (HR 0,57; IC95% 0,43-0,75 e HR 0,65; IC95% 0,51-0,82, respectivamente). Na meta-análise indireta para a população geral, o cetuximabe + quimioterapia e o pembrolizumabe associado à quimioterapia apresentaram os maiores benefícios em termos de SLP quando comparado à P5FU (HR 0,54; IC95% 0,43-0,67 e HR 0,51; IC95% 0,38-0,67, respectivamente). Pembrolizumabe em monoterapia foi superior à quimioterapia sozinha P5FU (HR 0,70; IC95% 0,53-0,92). Com relação ao desfecho de segurança, os esquemas associados à quimioterapia com P5FU (cetuximabe + quimioterapia e pembrolizumabe + quimioterapia) apresentam perfil de segurança semelhantes entre si e compatíveis com a quimioterapia sozinha (RR 1,07; IC95% 0,97-1,18 e RR 1,11; IC95% 0,96-1,28, respectivamente). Já o pembrolizumabe em monoterapia apresenta menor risco de EAs grau ≥ 3 quando comparado à quimioterapia (RR 0,26; IC95% 0,20-0,35).

Avaliação econômica (AE): Foi elaborada uma análise custo-efetividade para o horizonte temporal de 5 anos, considerando as curvas de sobrevida para a quimioterapia padrão e os HR estimados na meta-análise indireta para as intervenções. No caso-base, as intervenções cetuximabe +

quimioterapia, pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia resultaram em ganhos de efetividade (0,08, 0,11 e 0,16 AVAQs incrementais, respectivamente) quando comparados à quimioterapia padrão. Porém, considerando os custos incrementais, as três intervenções resultaram em RCEIs acima do limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000 por AVAQ ganho, proposto pelo MS, sendo que pembrolizumabe + quimioterapia apresentou a melhor RCEI (RCEI de R\$ 2.162.338, R\$ 2.545.599 e R\$ 1.851.968 por AVAQ). As análises de sensibilidade demonstraram grande variabilidade na RCEI relacionado ao parâmetro de HR da SG para as intervenções quando utilizados os limites inferior e superior do IC95%; todavia, em nenhum dos cenários as intervenções se mostraram custo-efetivas sob o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ ganho. Não foram feitas análises de subgrupo na ACE para pacientes PD-L1 positivos uma vez que não foi possível estimar os HR das intervenções comparados à quimioterapia padrão para esta população.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): A população foi estimada em 5.860 indivíduos no primeiro ano, a partir de dados epidemiológicos. O cenário atual (apenas quimioterapia à base de platina) foi comparado a diferentes cenários no qual as intervenções seriam incorporadas individualmente com market share crescentes em 10% ao ano, ou todas as três tecnologias incorporadas simultaneamente com market share crescente a 5% ao ano. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos variou de R\$ 1.571.172.517 (cenário apenas com cetuximabe + quimioterapia) até R\$ 3.275.769.465 (cenário com os três novos tratamentos incorporados). Considerando apenas o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos (2.772 indivíduos no primeiro ano), a incorporação do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia resultaria num IO acumulado de R\$ 1.177.856.657.

Monitoramento de horizonte tecnológico (MHT): foram identificadas 4 (quatro) tecnologias a fim de compor terapia medicamentosa de primeira linha para tratar pessoas com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático. Três anti-PDL-1/PD1 (durvalumabe, penpulimabe, tislelizumabe) e um anti-CTLA-4 (ipilumabe), todos sem registro na Anvisa, EMA e FDA; e sem avaliação por agências de ATS.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O NICE (Inglaterra) e o PBAC (Austrália) recomendaram o cetuximabe associado à quimioterapia para tratamento de primeira linha do CECP recidivado/metastático sob acordo de acesso comercial (redução do preço); o SMC (Escócia) não recomendou o cetuximabe para esta população. NICE, SMC e CADTH (Canadá) recomendaram o pembrolizumabe para CECP metastático não tratado ou irresssecável recidivado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 ; ANMAT (Argentina) recomendou o pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do CECP metastático/recidivado; e o PBAC (Austrália) não recomendou o medicamento para esta população. As agências que recomendaram o pembrolizumabe o fizeram mediante um acordo comercial com desconto no preço do medicamento e com critérios de uso de no máximo dois anos ou até a progressão.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 21/2024 esteve aberta durante o período de 05 a 14 de abril do mesmo ano e recebeu sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital. Participou do espaço a representante suplente da ação. Em seu relato, a participante mencionou que o pai, de 75 anos, foi diagnosticado em abril de 2023 com câncer de pescoço metastático. Em julho do mesmo ano, foi realizado procedimento de remoção cirúrgica do tumor, seguida por radioterapia (40 sessões) e quimioterapia (10 sessões) associada ao cetuximabe. Este medicamento foi disponibilizado por plano privado de saúde. Além de não apresentar eventos adversos, considera que o medicamento contribuiu para evitar por mais tempo o uso de sonda para alimentação. A representante avalia que o tratamento foi fundamental para a melhora do pai, que atualmente realiza apenas fisioterapia para reabilitar a região atingida.

Considerações finais: O pembrolizumabe, seja associado à quimioterapia ou em monoterapia, e o cetuximabe + quimioterapia foram superiores à quimioterapia sozinha P5FU na SG e na SLP. Os esquemas associados à quimioterapia com P5FU (pembrolizumabe + quimioterapia e cetuximabe + quimioterapia) apresentam perfil de segurança semelhantes entre si e compatíveis com a quimioterapia sozinha ao passo que o pembrolizumabe em monoterapia apresenta menor risco de EAs grau ≥ 3 . Na ACE, as três intervenções resultaram em RCEIs acima do limiar de custo efetividade de R\$ 120.000 por AVAQ ganho, proposto pelo MS (RCEI de R\$ 2.162.338 para cetuximabe + quimioterapia, R\$ 2.545.599 para pembrolizumabe monoterapia e R\$ 1.851.968 para pembrolizumabe + quimioterapia). Há incerteza em torno da estimativa do HR da SG para as intervenções o que pode elevar a RCEI. Na AIO, estima-se que o impacto acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 1.571.172.517 num cenário apenas com cetuximabe + quimioterapia até R\$ 3.275.769.465 num cenário com as três tecnologias incorporadas. A incorporação do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia apenas para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos a resultaria num IO acumulado de R\$ 1.177.856.657. As agências internacionais de ATS que recomendaram o cetuximabe e/ou o pembrolizumabe para pacientes com CECP recidivado ou metastático em primeira linha de tratamento o fizeram sob acordo de redução de preço e restrição do tempo de tratamento com pembrolizumabe de até 2.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 129ª Reunião da Conitec, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do cetuximabe e do pembrolizumabe para o tratamento sistêmico de primeira linha do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático, por considerar as razões de custo-efetividade e o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os cânceres de cabeça e pescoço podem se desenvolver na cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide e glândulas salivares e abrangem uma variedade de tumores com diferentes aspectos histopatológicos. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células escamosas (carcinoma espinocelular), apresentando-se em 90 a 95% das lesões na cavidade oral e laringe. O carcinoma de células escamosas pode ser subdividido em bem diferenciado (queratinização maior que 75%); moderadamente diferenciado (25 a 75% de queratinização) e pouco diferenciado (abaixo de 25%). Em função da maior frequência de casos serão apresentadas a seguir as informações epidemiológicas para os cânceres de cavidade bucal e de laringe.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de câncer da cavidade oral¹ para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 15.100 casos, correspondendo ao risco estimado de 6,99 por 100 mil habitantes, sendo 10.900 em homens e 4.200 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,30 casos novos a cada 100 mil homens e 3,83 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral ocupa a oitava posição entre os tipos de câncer mais frequentes.

Ainda segundo o INCA, no Brasil, em 2020, ocorreram 6.192 óbitos por câncer da cavidade oral (C00 -C10), correspondendo a um risco de morte de 2,92 por 100 mil habitantes. Entre os homens, foram 4.767 óbitos (4,60 por 100 mil) e, em mulheres, 1.425 (1,32 por 100 mil).

Segundo o INCA, o número estimado de casos novos de câncer da laringe para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.790 casos, correspondendo ao risco estimado de 3,59 por 100 mil habitantes, sendo 6.570 casos em homens e 1.220 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 6,21 casos novos a cada 100 mil homens e 1,09 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da laringe ocupa a 18ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes. É muito mais frequente entre os homens do que entre as mulheres, com as taxas de incidência mais elevadas nas Regiões Sul e Sudeste. Em termos de mortalidade

¹ Nesta estimativa, foram considerados como cânceres da cavidade oral os tumores de lábio, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe (C00-C10), segundo a CID-10, compondo um grupo heterogêneo de tumores com etiologias diferentes.

no Brasil, em 2020, ocorreram 4.478 óbitos por câncer da laringe, correspondendo a 2,11 mortes para cada 100 mil brasileiros.

A carga do CECP varia entre os países/regiões e geralmente tem sido correlacionada com a exposição a substâncias cancerígenas derivadas do tabaco, consumo excessivo de álcool ou ambos. Adicionalmente, estudos demonstraram que a infecção por certas cepas de papilomavírus humano (HPV), principalmente o HPV-16 e, em menor grau, o HPV-18 e outras cepas, estão ligadas ao desenvolvimento de CECP (3).

Os sintomas de câncer de cabeça e pescoço podem incluir um nódulo ou ferida que não cicatriza, dor de garganta que não desaparece, dificuldade ou dor para engolir e alteração ou rouquidão (3). A qualidade de vida também pode ser afetada, pois a cabeça e o pescoço são locais anatômicos de funções básicas, incluindo fala, deglutição, audição e respiração, necessárias para a interação social (5).

4.2 Diagnóstico da doença

Segundo a última versão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de cabeça e pescoço do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/MS nº 516 de 17/06/2015)(6) o diagnóstico do CECP se faz pelo exame clínico com nasoscopia e laringoscopia e biópsia tumoral. Na ausência de tumor primário visível, indica-se punção aspirativa por agulha fina ou biópsia de quaisquer massas cervicais, seguido de novo exame locorregional sob anestesia e biópsias adicionais, se necessário (7,8). Pacientes com neoplasia maligna confirmada devem ser submetidos à avaliação da extensão da doença por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de pescoço, com uso de contraste, e radiografia de tórax (8).

A radiografia de tórax é indicada na avaliação inicial de todos os doentes com CECP; recomenda-se TC de tórax com contraste nos casos de doença avançada (estágio III ou IV) ao diagnóstico pelo maior risco de metástases e de outro tumor sincrônico do trato aerodigestivo; cintilografia óssea está indicada para doentes com suspeita clínica de acometimento ósseo pela doença; ultrassonografia ou TC abdominal está indicada no caso de icterícia, alterações de enzimas hepáticas, visceromegalia ou dor abdominal (9,10).

Segundo a última versão das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de cabeça e pescoço do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria SAS/MS nº 516 de 17/06/2015)(6) o diagnóstico do CECP se faz pelo exame clínico com nasoscopia e laringoscopia e biópsia tumoral. Na ausência de tumor primário visível, indica-se punção aspirativa por agulha fina ou biópsia de quaisquer massas cervicais, seguido de novo

exame locorregional sob anestesia e biópsias adicionais, se necessário (7,8). Pacientes com neoplasia maligna confirmada devem ser submetidos à avaliação da extensão da doença por meio de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de pescoço, com uso de contraste, e radiografia de tórax (8).

A radiografia de tórax é indicada na avaliação inicial de todos os doentes com CECP; recomenda-se TC de tórax com contraste nos casos de doença avançada (estágio III ou IV) ao diagnóstico pelo maior risco de metástases e de outro tumor sincrônico do trato aerodigestivo; cintilografia óssea está indicada para doentes com suspeita clínica de acometimento ósseo pela doença; ultrassonografia ou TC abdominal está indicada no caso de icterícia, alterações de enzimas hepáticas, visceromegalia ou dor abdominal (9,10).

4.3 Tratamento recomendado

De acordo com a última versão das DDT do câncer de cabeça e pescoço (2015)(6), em pacientes com CECP recidiva ou metastática, a ressecção cirúrgica sempre que tecnicamente possível e aceita pelo paciente é o tratamento de eleição para doentes com recidiva locorregional, cursando com taxa de sobrevida em 5 anos de 39% (11).

Na doença metastática, emprega-se quimioterapia paliativa 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. Embora o cetuximabe tenha recebido uma recomendação desfavorável para uso no SUS, diretrizes nacionais e internacionais recomendam o seu uso isolado ou em combinação com quimioterapia, como terapia padrão para pacientes com CECP recidivado ou metastático (12,13).

5 FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

As informações sobre os medicamentos cetuximabe e pembrolizumabe são apresentadas a seguir.

Cetuximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico que se liga seletivamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE), inibindo a ativação da tirosina quinase associada ao receptor. As vias de sinalização do RFCE estão envolvidas no controle da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogênese, migração celular e invasão/metástase celular (20).

Atualmente, o cetuximabe está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática (21). Mais informações são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do cetuximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cetuximabe
Apresentação	Solução injetável para infusão contendo 5 mg/mL, frasco-ampola com 20 mL de solução Solução injetável para infusão contendo 5 mg/mL, frasco-ampola com 100 mL de solução
Detentor do registro e fabricante	Merck® S/A
Indicação aprovada na Anvisa	Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática.
Indicação proposta	Tratamento sistêmico para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático
Posologia e forma de administração	Dose inicial: 400 mg/m ² administrados como infusão intravenosa de 120 minutos. Doses subsequentes: 250 mg/m ² administrados como infusão de 60 minutos semanalmente. A quimioterapia deve ser administrada com pelo menos 1 hora de intervalo após a infusão de cetuximabe. É recomendada a continuação do tratamento com cetuximabe até a progressão da doença
Patente	BR112013003095 (formulação; vigência prevista até 10/08/2031); BR112016005309 (formulação; vigência prevista até 11/09/2034); BR122021023267 (formulação; vigência prevista até 11/09/2034); BR122021023271 (formulação; vigência prevista até 11/09/2034); PI0918768 (formulação; vigência prevista até 27/08/2029); PI1006141 (formulação; vigência prevista até 12/01/2030).*

Fonte: Bula do medicamento. Nota: *Para mais informações, consultar o **Apêndice 11**.

Advertências, precauções e reações adversas: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (21):

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão, incluindo reações anafiláticas

Reações graves relacionadas à infusão, incluindo anafilaxia, podem ocorrer com cetuximabe, algumas com desfecho fatal. Reações podem ser anafiláticas, anafilactoides ou síndrome de liberação de citocinas. Podem ocorrer durante ou após a infusão inicial ou subsequentes.

Distúrbios respiratórios

Foram descritos casos de doença pulmonar intersticial (DPI), incluindo casos fatais, com a maioria dos pacientes sendo de população japonesa.

Reações cutâneas

Reações cutâneas são muito frequentes, podendo requerer interrupção ou descontinuação do tratamento. Uso profilático de tetraciclina oral e corticosteroides tópicos pode ser considerado.

Distúrbios eletrolíticos

Foram frequentemente observados níveis de magnésio no soro progressivamente decrescentes, que podem levar pacientes à hipomagnesemia grave. Além disso, pode ser desenvolvida hipopotassemia como consequência da diarreia.

Hipocalcemia também pode ocorrer. A frequência de hipocalcemia grave pode aumentar, em particular na combinação com quimioterapia baseada em platina.

Neutropenia e complicações infecciosas relacionadas

Pacientes que receberam cetuximabe em combinação com quimioterapia baseada em platina têm um risco aumentado para ocorrência de neutropenia grave, que pode levar a complicações infecciosas subsequentes, como neutropenia febril, pneumonia ou sepse.

Distúrbios cardiovasculares

Uma frequência aumentada de eventos cardiovasculares graves e, por vezes, fatais e de mortes decorrentes do tratamento foi observada no tratamento de câncer de células não-pequenas de pulmão, câncer de células espinocelular de cabeça e pescoço e de câncer colorretal. Em alguns estudos tem sido observada a associação com idade ≥ 65 anos. Ao se prescrever cetuximabe, deve-se levar em conta o estado cardiovascular e o estado geral do paciente e a administração concomitante de compostos cardiotoxicos, como fluoropirimidinas.

Distúrbios oculares

Casos de ceratite e de ceratite ulcerativa têm sido relatados com o uso de cetuximabe. É recomendado que pacientes com sinais e sintomas sugestivos de ceratite consultem um oftalmologista.

REAÇÕES ADVERSAS

Muito comuns ($\geq 1/10$): reações cutâneas, hipomagnesemia, reações leves a moderadas no local de administração, mucosite grave em alguns casos, aumento nos níveis enzimáticos hepáticos (AST, ALT, fosfatase alcalina).

Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): conjuntivite, diarreia, náusea, vômitos, desidratação, em particular secundária à diarreia ou à mucosite, hipocalcemia, anorexia que pode levar à perda de peso, reações graves relacionadas à infusão, em alguns casos com desfecho fatal, fadiga.

Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): Blefarite, ceratite, trombose venosa profunda.

Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) que se liga ao receptor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunes das células T. Pembrolizumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação de PD-1 a PD-L1 e PD-L2, que são expressas em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral (23).

Atualmente, o pembrolizumabe está registrado na Anvisa com indicação para carcinoma de cabeça e pescoço espinocelular em adultos (24). Mais informações são apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Apresentação	Solução injetável contendo 25 mg/mL, frasco-ampola com 100 mg em 4 mL de solução
Detentor do registro e fabricante	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica® Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> Indicado, em monoterapia, para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irresssecável ou recidivado e que possuam expressão de PD-L1 (pontuação positiva combinada (PPC) > 1). Indicado, em combinação com quimioterapia a base de platina e 5-fluorouracil (5-FU), para tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas (HNSCC) metastático, irresssecável ou recidivado.
Indicação proposta	Tratamento sistêmico de primeira linha para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de pembrolizumabe em adultos é 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses. Pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante aproximadamente 30 minutos
Patente	BR112017025564 (formulação; vigência prevista até 27/05/2036); BR122017025062 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028); PI0610235 (formulação; vigência prevista até 02/05/2026); PI0812913 (formulação, vigência prevista até 13/06/2028).*

Fonte: Bula do medicamento. **Nota:** *Para mais informações, consultar o **Apêndice 11**.

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (24):

CONTRAINDICAÇÕES: Gravidez; mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas; amamentando; hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações adversas imunomediadas: Reações adversas imunomediadas, incluindo casos graves e fatais, podem ocorrer com pembrolizumabe. Na maioria dos casos, essas reações são reversíveis e controladas com interrupção do pembrolizumabe, corticosteroides e cuidados de suporte.

Colite imunomediada: Relatou-se colite em pacientes que receberam pembrolizumabe.

Hepatite imunomediada: Relatou-se hepatite em pacientes que receberam pembrolizumabe. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função hepática (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica) e sintomas de hepatite, e descartar outras causas.

Nefrite imunomediada: Relatou-se nefrite em pacientes que receberam pembrolizumabe. Monitorar os pacientes quanto a alterações na função renal e excluir outras causas.

Endocrinopatias imunomediadas: Endocrinopatias graves, como insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1 e distúrbios tireoidianos podem ocorrer com pembrolizumabe. Reposição hormonal de longo prazo pode ser necessária no caso de endocrinopatias imunomediadas.

Reações adversas imunomediadas de pele: Reações cutâneas graves imunomediadas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), foram relatadas com pembrolizumabe, algumas fatais.

Reações Adversas relacionadas a transplantes: Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada com o uso de pembrolizumabe. O tratamento pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplantes.

Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, foram relatadas em pacientes que receberam pembrolizumabe.

REAÇÕES ADVERSAS

Muito comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes): redução do número de glóbulos vermelhos; redução da atividade da glândula tireoide; apetite reduzido; dor de cabeça; falta de ar; tosse; diarreia; dor de estômago; náusea; vômitos; constipação; coceira; erupção cutânea (vermelhidão na pele); dor nos músculos e ossos; dor nas articulações; sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza incomum; inchaço; febre.

Comuns (podem afetar entre 1% e 10% pacientes): infecção no pulmão; redução do número de plaquetas (hematomas ou hemorragias ocorrendo mais facilmente); redução do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos); reação relacionada à infusão do medicamento; atividade excessiva da glândula tireoide; fogacho; redução do sódio, potássio ou cálcio no sangue; problemas para dormir; tontura; inflamação dos nervos causando dormência; fraqueza; formigamento ou sensação de queimação nos braços e pernas; falta de energia; alterações no paladar; olhos secos; ritmo anormal do coração; pressão alta; inflamação dos pulmões; inflamação dos intestinos; boca seca; inflamação do fígado; erupção vermelha elevada, às vezes com bolhas; perda de cor em partes da pele; inflamação da pele; pele seca com coceira; perda de cabelo; problema de pele tipo acne; dor ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou pernas; dor nas articulações com inchaço; calafrios; doença tipo gripe; aumento dos níveis de enzimas do fígado no sangue; aumento de cálcio no sangue; teste de função renal anormal.

5.2 Preços das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (14) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (15). No BPS, foram considerados os menores preços de compras públicas contemplando Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), em busca feita para o período entre 26 de agosto de 2022 e 26 de fevereiro de 2024. Na CMED, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%).

Para o pembrolizumabe, considerou-se também o preço proposto pelo fabricante do medicamento durante a consulta pública do Relatório de Recomendação nº 863 do pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite.

Quadro 3. Preço unitário de compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED.

Apresentação	Menor preço compras públicas (BPS e SIASG) ^a	CMED (PMVG 18%) ^b	Preço proposto pelo fabricante para outras condições
Cetuximabe 5 mg/ml (fr. 20 ml)	R\$ 649,90 ^c	R\$ 948,91	-
Cetuximabe 5 mg/ml (fr. 100 ml)	R\$ 3.684,00 ^d	R\$ 4.744,52	-
Pembrolizumabe 25 mg/ml (fr. 4 ml)	R\$ 13.895,00 ^e	R\$ 15.331,48	R\$ 8.021,43 ^f

Fonte: elaboração própria

a Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 26/08/2022 a 26/02/2024.

b Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>; preços de medicamentos publicada em 07/02/2024.

c Compra da SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE de SP de 134.530 unidades em 08/11/2022.

d Compra da SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE de RS de 1.500 unidades em 07/03/2023.

e Compra do INSTITUTO NACIONAL DO CANCER – RJ de 1.146 unidades em 23/12/2022.

f Preço proposto pelo fabricante para incorporação de pembrolizumabe para câncer de pulmão (Relatório técnico nº 859/2023) e câncer colorretal (Relatório técnico nº 863/2023). Nas duas análises, a Conitec recomendou a não incorporação.

Para o cálculo do custo de tratamento, consideraram-se as seguintes posologias descritas em bula:

- Pembrolizumabe: 200 mg a cada três semanas; considerando um ano com 52 duas semanas, foram estimadas 17 infusões intravenosas (IV) em um ano.
- Cetuximabe: dose inicial com 400 mg/m² IV de 120 minutos, e doses subsequentes de 250 mg/m² administrados como IV de 60 minutos semanalmente; assumiu-se o ano com 52 semanas (ou seja, 51 infusões no ano após a dose inicial), e a área de superfície corporal de 1,72m². Para o cetuximabe, considerou-se a apresentação de 20 mL para minimizar o desperdício de dose.

De acordo com os ensaios clínicos das tecnologias avaliadas, bem como protocolos de quimioterapia atuais, a quimioterapia recomendada é cisplatina 100 mg/m² IV no D1 + 5-fluorouracil (5FU) 1000 mg/m² IV contínuo do D1 ao D5, durante seis ciclos de 3 semanas. Por isso, somou-se ao tratamento o custo referente à quimioterapia de acordo com procedimento de quimioterapia do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço avançado (03.04.02.020-6) identificado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Este procedimento tem limite máximo de utilização de um por mês, e por isso, considerou-se 4 procedimentos por paciente, suficientes para completar o esquema de seis ciclos a cada três semanas.

Quadro 4. Custo estimado do tratamento.

Custo	Referência	Custo unitário	Quantidade total	Custo anual
Cetuximabe 5 mg/ml (fr. 20 ml) – dose inicial 400 mg/m ²	Menor preço compras públicas	R\$ 649,90	7 frascos	R\$ 4.549,30
Cetuximabe 5 mg/ml (fr. 20 ml) – doses subsequentes 250 mg/m ² semanalmente	Menor preço compras públicas	R\$ 649,90	5 frascos * 51 aplicações = 255 frascos	R\$ 165.724,50
QUIMIOTERAPIA DO CECP AVANÇADO	03.04.02.020-6	R\$ 800,00	4	R\$ 3.200,00
Custo total cetuximabe + quimioterapia				R\$ 173.473,80
Pembrolizumabe 25 mg/ml (fr. 4 ml) – 200 mg a cada 3 semanas	Preço proposto fabricante	R\$ 8.021,43	2 frascos * 17 aplicações = 34 frascos	R\$ 272.728,62
Custo total pembrolizumabe monoterapia				R\$ 272.728,62
Pembrolizumabe 25 mg/ml (fr. 4 ml) – 200 mg a cada 3 semanas	Preço proposto fabricante	R\$ 8.021,43	2 frascos * 17 aplicações = 34 frascos	R\$ 272.728,62
QUIMIOTERAPIA DO CECP AVANÇADO	03.04.02.020-6	R\$ 800,00	4	R\$ 3.200,00
Custo total pembrolizumabe + quimioterapia				R\$ 287.676,24

Fonte: elaboração própria

Notas: considerada superfície corpórea de 1,72 m² (peso e altura médios dos brasileiros com idade acima de 55 anos, conforme dados do IBGE; peso médio: 66,4kg, altura: 160,9 cm) sem compartilhamento de frasco.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Este PTC visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: “*Em pacientes adultos com carcinoma de células espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático, o tratamento sistêmico de primeira linha com cetuximabe associado à quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia ou pembrolizumabe associado à quimioterapia são eficazes e seguros quando comparado com quimioterapia?*”

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 5**. Uma descrição detalhada dos métodos da revisão da literatura é apresentada no **Apêndice 1** e o processo de seleção dos estudos está descrito no **Apêndice 2**.

Para este PTC, foi conduzida uma meta-análise em rede com o objetivo de comparar as tecnologias de interesse com os medicamentos recomendados na DDT de Câncer de Cabeça e Pescoço. Dessa forma, as intervenções e comparadores listados na PICOS a seguir representam o conjunto de tecnologias de interesse.

Para fortalecer a meta-análise em rede elaborada, foi considerado também um conjunto suplementar de tecnologias definido *a priori* (16–18). Mais informações sobre a metodologia e o conjunto suplementar da meta-análise em rede estão descritas no **Apêndice 1**.

Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático
Intervenção (tecnologia)	i) Cetuximabe com quimioterapia ii) Pembrolizumabe monoterapia iii) Pembrolizumabe com quimioterapia
Comparação	Quimioterapia padrão (P5FU ou MTX) ^a
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários (críticos):</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves <u>Secundários (importantes)</u> Taxa de resposta objetiva Eventos adversos gerais e Qualidade de vida
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** MTX: metotrexato; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil.

a Uma vez que apenas os estudos KEYNOTE-048 e CheckMate-651 apresentaram os resultados de SG e SLP estratificados de acordo com a expressão de PD-L1, não foi possível apresentar os resultados em meta-análise indireta da comparação de pembrolizumabe monoterapia versus quimioterapia padrão (P5FU) para pacientes com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1 ou ≥ 2 . Por isso, para estes subgrupos serão apresentados os desfechos de estudo KEYNOTE-048, ou seja, comparação para pembrolizumabe monoterapia versus cetuximabe associado à quimioterapia.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificadas duas revisões sistemáticas (RS) nas quais foram avaliadas diferentes terapias para tratamento de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático (16,17). Todavia, essas revisões foram publicadas entre 2022 e 2023 e, após análise, consideradas desatualizadas. Assim, os estudos incluídos nessas revisões foram avaliados quanto à elegibilidade para inclusão neste PTC. Além disso, foram realizadas novas buscas na literatura a partir do período informado nas RS, com o objetivo de atualizá-la. Ao total, entre estudos provenientes das meta-análises e recuperados pela nova busca, foram identificados 16 ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3 elegíveis nos quais foram avaliadas terapias para CECP recidivado ou metastático em primeira linha de tratamento (**Apêndice 3**). Além da revisão da literatura, foi elaborada pelos autores deste PTC uma meta-análise em rede (indireta) para comparar os tratamentos ativos constantes nos ensaios clínicos recuperados.

Dos 16 ECR incluídos, seis foram também utilizados na meta-análise indireta para os desfechos de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e eventos adversos (EAs) graves. Demais estudos elegíveis não foram incluídos na meta-análise por não reportarem os desfechos de interesse, não possuírem conexões na rede com as demais intervenções ou por intransitividade. Motivos de não inclusão na meta-análise e as principais características e resultados destes estudos estão descritos no **Apêndice 4**. Nos seis ECRs incluídos nas meta-análises indiretas foram avaliados os seguintes medicamentos:

- Metotrexato versus cisplatina/carboplatina com 5FU (P5FU) (18);
- Cetuximabe+P5FU versus P5FU (estudo EXTREME; NCT00122460) (19)
- Pembrolizumabe versus pembrolizumabe+P5FU versus (estudo KEYNOTE-048; NCT02358031) (20,21);
- Panitumumabe+P5FU versus P5FU (estudo SPECTRUM; NCT00460265) (22);
- Nivolumabe + ipilimumabe versus cetuximabe+P5FU (estudo CheckMate-651; NCT02741570) (23);
- Durvalumabe versus durvalumabe + tremelimumabe versus cetuximabe+P5FU (estudo KESTREL; NCT02551159) (24).

As principais características dos estudos incluídos nas meta-análises indiretas, assim como características dos participantes, estão descritas no **Apêndice 5**.

Apenas os estudos KEYNOTE-048 e CheckMate-651 apresentaram os resultados de SG e SLP estratificados de acordo com a expressão da proteína PD-L1 (*Programmed*

Cell Death 1) e, por isso, não foi possível apresentar os resultados em meta-análise indireta da comparação de pembrolizumabe monoterapia versus quimioterapia padrão para pacientes com pontuação positiva combinada (PPC) ≥ 1 ou ≥ 2 . Dessa forma, apesar do comparador atualmente recomendado na DDT de Câncer de Cabeça e Pescoço ser a quimioterapia a base de platina ou metotrexato, para estes subgrupos serão apresentados os desfechos do estudo KEYNOTE-048, ou seja, comparação para pembrolizumabe monoterapia versus cetuximabe associado à quimioterapia. O estudo KESTREL apresentou resultados estratificados para população com PD-L1 $\geq 50\%$.

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os efeitos desejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para os desfechos sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Nesta seção será apresentada uma síntese dos resultados para as comparações de interesse (vide PICOS), ao passo que os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no **Apêndice 6**.

Sobrevida global

Na meta-análise indireta para a **população geral** (com e sem expressão de PD-L1), para avaliar a eficácia do cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia, um gráfico de floresta foi elaborado tendo como comparador a quimioterapia à base de platina com 5-fluorouracil (P5FU). O tratamento com cetuximabe + quimioterapia foi mais eficaz que a quimioterapia sozinha P5FU (HR 0,80) porém com IC95% limítrofe (0,64-0,99). O tratamento com pembrolizumabe, seja associado à quimioterapia ou em monoterapia, apresentou maior eficácia em termos de SG quando comparado à P5FU (HR 0,57; IC95% 0,43-0,75 e HR 0,65; IC95% 0,51-0,82, respectivamente) (**Figura 1**).

Para a população geral, na comparação direta com o esquema de tratamento com cetuximabe + quimioterapia, tanto o pembrolizumabe + quimioterapia, quanto em monoterapia apresentaram maior eficácia em relação à SG (HR 0,71; IC95% 0,59-0,85 e HR 0,81; IC95% 0,68-0,97) (21).

Comparações com a quimioterapia com metotrexato (MTX) estão apresentadas no **Apêndice 6**.

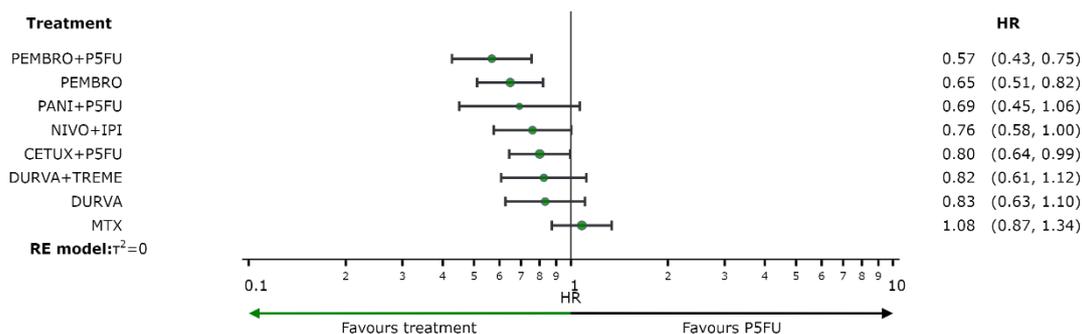


Figura 1. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de SG.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Na comparação direta com o tratamento com cetuximabe + quimioterapia para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos, o uso de pembrolizumabe em monoterapia foi mais eficaz (HR de 0,61 - IC95% 0,46-0,81) para PPC ≥ 20 e para PPC ≥ 1 (HR 0,74 - IC95% 0,61-0,89). Neste mesmo subgrupo, o pembrolizumabe + quimioterapia comparado ao cetuximabe + quimioterapia apresentou HR de 0,62 (IC95% 0,46-0,84) para PPC ≥ 20 e de 0,64 (IC95% 0,53-0,78) para PPC ≥ 1 (20).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Em cinco dos estudos incluídos havia avaliação de sobrevida livre de progressão. Importante destacar que, com exceção do estudo EXTREME que adotou critérios de progressão radiológica da OMS modificados, todos os estudos utilizaram como critério de progressão o RECIST 1.1.

Na meta-análise indireta para a **população geral** (com e sem expressão de PD-L1), os tratamentos com cetuximabe + quimioterapia e pembrolizumabe + quimioterapia foram mais eficazes quando comparados à P5FU (HR 0,54; IC95% 0,43-0,67 e HR 0,51; IC95% 0,38-0,67, respectivamente). O tratamento com pembrolizumabe em monoterapia também foi mais eficaz que a quimioterapia isolada (P5FU) (HR 0,70; IC95% 0,53-0,92) (**Figura 2**).

Para a população geral, na comparação direta entre os esquemas de tratamento com pembrolizumabe + quimioterapia e cetuximabe + quimioterapia, não houve diferenças significativas na SLP (HR 0,94 - IC95% 0,79-1,12). Nessa população, o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi menos eficaz que o tratamento

com a associação entre cetuximabe e quimioterapia (KEYNOTE-048) (HR 1,29 - IC95% 1,09-1,53) (21).

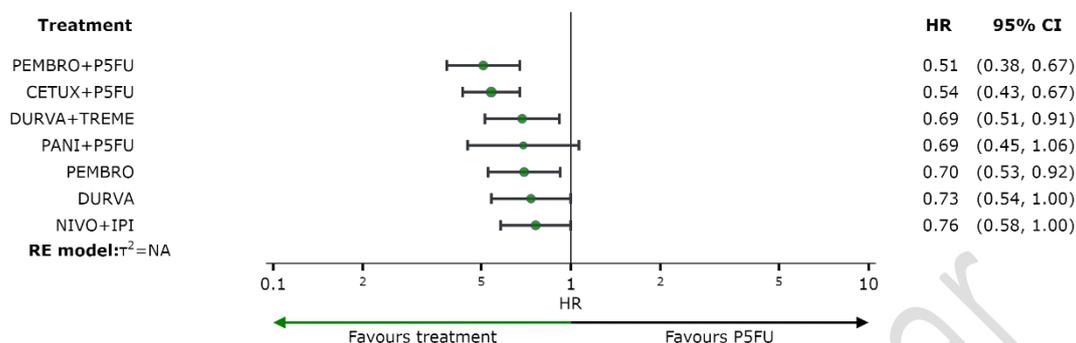


Figura 2. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de SLP.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Na comparação direta com o esquema de tratamento com a associação entre cetuximabe e quimioterapia para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos, o uso de pembrolizumabe em monoterapia não foi diferente em relação à SLP (HR 0,96 - IC95% 0,74-1,26) para PPC ≥ 20 e para PPC ≥ 1 (HR 1,14 - IC95% 0,95-1,37). Neste mesmo subgrupo, os tratamentos com pembrolizumabe + quimioterapia e cetuximabe + quimioterapia também não foram estatisticamente diferentes (HR 0,76 (IC95% 0,57-1,02) para PPC ≥ 20 e HR 0,86 (IC95% 0,71-1,04) para PPC ≥ 1) (21).

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para o desfecho de ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 . Nesta seção, será apresentada uma síntese dos resultados, ao passo que os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no **Apêndice 6**.

As análises indiretas demonstraram que esquemas associados à quimioterapia com P5FU (pembrolizumabe + quimioterapia e cetuximabe + quimioterapia) apresentam perfis de segurança semelhantes entre si e compatíveis com a quimioterapia isolada (RR 1,11; IC95% 0,96-1,28; e RR 1,07; IC95% 0,97-1,18, respectivamente). Já o pembrolizumabe em monoterapia apresenta menor risco relativo de EAs grau ≥ 3 quando comparado à quimioterapia (RR 0,26; IC95% 0,20-0,35) (**Figura 3**).

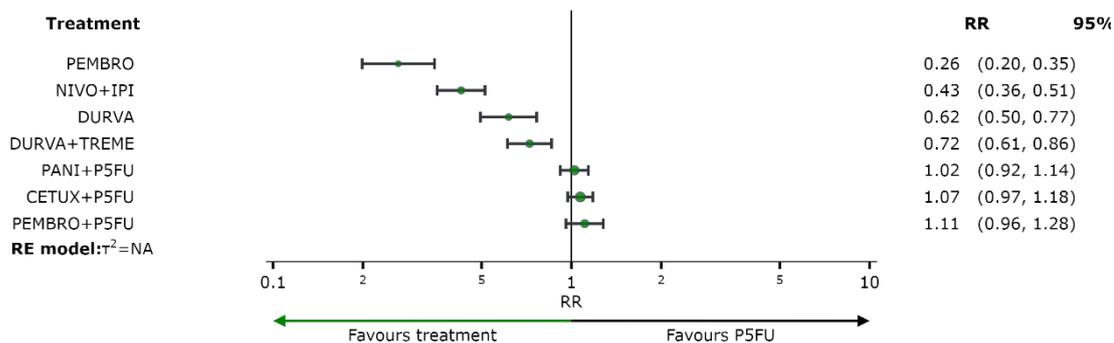


Figura 3. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (P5FU) para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3 .

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

6.4 Qualidade geral das evidências

As avaliações da qualidade das evidências estão descritas nos **Quadros 6 e 7**. A avaliação do risco de viés para cada estudo incluído na rede por desfecho está apresentada no **Apêndice 5**.

Em resumo, para a SG, os resultados apresentaram alta certeza na evidência pelo GRADE. Para a SLP, foram identificadas algumas preocupações no domínio de risco de viés para o estudo EXTREME, e imprecisão para o resultado da comparação entre pembrolizumabe + P5FU vs cetuximabe + P5FU, resultando em uma certeza da evidência que variou de alta a moderada neste desfecho.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para a população geral – desfecho sobrevida global.

População: Adultos com CECP recidivado ou metastático, em primeira linha de tratamento Intervenção: Cetuximabe + P5FU, pembrolizumabe monoterapia, pembrolizumabe + P5FU Comparadores: P5FU Desfecho: Sobrevida Global							
	Efeito relativo HR (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Cetuximabe + P5FU vs P5FU (indireto)	0,80 (0,64-0,99)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pembrolizumabe mono vs P5FU (indireto)	0,65 (0,51-0,82)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pembrolizumabe + P5FU vs P5FU (indireto)	0,57 (0,43-0,75)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pembrolizumabe mono vs Cetuximabe + P5FU (direto)	0,81 (0,68-0,97)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pembrolizumabe + P5FU vs Cetuximabe + P5FU (direto)	0,71 (0,59-0,85)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Definições: 1 Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas, não sendo identificado indício de viés de publicação.							

Fonte: Elaboração própria

ECR: ensaio clínico randomizado, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança,

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para a população geral – desfecho sobrevida livre de progressão.

População: Adultos com CECP recidivado ou metastático, em primeira linha de tratamento Intervenção: Cetuximabe + P5FU, pembrolizumabe monoterapia, pembrolizumabe + P5FU Comparadores: P5FU Desfecho: Sobrevida livre de progressão							
	Efeito relativo HR (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Cetuximabe + P5FU vs P5FU (indireto)	0,54 (0,43-0,67)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Pembrolizumabe mono vs P5FU (indireto)	0,70 (0,53-0,92)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Pembrolizumabe + P5FU vs P5FU (indireto)	0,51 (0,38-0,67)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Pembrolizumabe mono vs Cetuximabe + P5FU (direto)	1,29 (1,09-1,53)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
Pembrolizumabe + P5FU vs Cetuximabe + P5FU (direto)	0,94 (0,79-1,12)	não grave	não grave	grave ³	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Definições: 1 Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas, não sendo identificado indício de viés de publicação. 2 'Algumas preocupações' no risco de viés para o estudo EXTREME. 3 IC cruzando a linha de nulidade.							

Fonte: Elaboração própria

ECR: ensaio clínico randomizado, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confiança.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Pela avaliação dos resultados provenientes das meta-análises indiretas para a população geral observou-se que, quando comparado à quimioterapia à base de platina (P5FU), o esquema de tratamento com pembrolizumabe associado à quimioterapia foi associado os maiores ganhos em SG e SLP. O esquema de tratamento com cetuximabe e quimioterapia ofereceria ganhos em termos de SLP, mas o benefício na SG apresenta IC95% limítrofe.

Não foi possível realizar meta-análises indiretas para a população com PD-L1 ≥ 1 ou ≥ 20 , a fim de apresentar resultados comparativos entre pembrolizumabe e os comparadores recomendados na DDT (quimioterapia com P5FU ou MTX). Entretanto, de acordo com o estudo KEYNOTE-048, para esta população o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia não foi diferente do cetuximabe em associação com quimioterapia para os desfechos de SG e SLP. O tratamento com pembrolizumabe foi menos eficaz que a associação entre cetuximabe e quimioterapia apenas para o desfecho de SLP (HR 1,29; IC95% 1,09-1,53) para a população total do estudo KEYNOTE-048.

Com relação à segurança, quando associados à quimioterapia, os tratamentos com pembrolizumabe e o cetuximabe apresentaram perfis de EAs grau ≥ 3 semelhantes, ao passo que o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi associado ao menor risco de EAs grau ≥ 3 .

Desta forma, os tratamentos com as associações entre cetuximabe e quimioterapia e pembrolizumabe e quimioterapia são opções viáveis, com bons resultados em SG e SLP para pacientes com CECP recidivado metastático em primeira linha de tratamento, independentemente do status de PD-L1, quando comparados à quimioterapia padrão. Pembrolizumabe em monoterapia pode ser uma alternativa para pacientes com PD-L1 positivo ou que apresentem contraindicações ou intolerância à quimioterapia à base de platina.

7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Esta avaliação econômica tem como objetivo determinar a relação de custo-efetividade incremental decorrente da comparação entre tratamentos com cetuximabe ou pembrolizumabe com quimioterapia a base de platina e fluoracila (P5FU), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE]) em Excel®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (25). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report (Quadro 8)* (26).

Quadro 8. Características da avaliação econômica.

População-alvo	Indivíduos com CECP, recidivado ou metastático em primeira linha de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Pembrolizumabe monoterapia vs. quimioterapia padrão (P5FU) Pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão (P5FU) Cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão (P5FU)
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (horizonte de vida - 5 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos clínicos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida ganhos
Estimativas de efetividade	KEYNOTE-048 e EXTREME Trial - ClinicalTrials.gov número: NCT02358031 e NCT00122460, respectivamente. Meta-análise em rede apresentada na seção de “evidências clínicas”
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição e administração dos medicamentos, monitoramento dos pacientes, acompanhamento multiprofissional e custos pós-progressão)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo sobrevida particionado.
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

7.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

Para este estudo não foi elaborado um protocolo a priori.

População-alvo

As características da coorte padrão de pacientes para as comparações com pembrolizumabe foram baseadas em dados do estudo KEYNOTE-048 (20,21). Para a comparação com cetuximabe, as características da coorte padrão de pacientes foram obtidas do estudo EXTREME Trial (19).

No estudo KEYNOTE-048, a idade mediana da coorte de pacientes era de 62 anos (intervalo interquartil (IQR): 56-68) no grupo pembrolizumabe isolado, 61 anos (IQR: 55-68) no grupo pembrolizumabe mais quimioterapia e 61 anos (IQR: 55-68) no grupo cetuximabe mais quimioterapia. As proporções de pessoas do sexo masculino variaram de 80% a 87%, entre os grupos comparados. As expressões dos marcadores PD-L1 CPS \geq 1 e PD-L1 CPS \geq 20 foram, respectivamente, de 85% e 44% no grupo pembrolizumabe isolado, 86% e 45% no grupo pembrolizumabe mais quimioterapia e 85% e 40% no grupo cetuximabe mais quimioterapia (20,21).

Já no estudo EXTREME, a idade mediana dos pacientes foi de 56 anos no grupo cetuximabe mais quimioterapia e 57 anos no grupo quimioterapia isolada, 89% e 92% dos pacientes eram do sexo masculino, respectivamente (19). Para cálculo das doses foi considerado uma área de superfície corporal média de 1,72 m², calculada conforme o peso e altura média da população brasileira com idade igual ou acima de 55 anos (Peso médio: 66,4kg, altura: 160,9 cm).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Intervenção e comparadores

Os regimes de tratamento incluídos na análise foram os seguintes:

- Quimioterapia (P5FU): cisplatina (100 mg/m², via infusão no dia 1) ou carboplatina (na área sob a curva de 5 mg, via infusão no dia 1) e uma infusão de 5-fluorouracil (1.000 mg/m² por dia durante 4 dias) a cada 3 semanas durante seis ciclos.

- Cetuximabe mais quimioterapia: dose de ataque de cetuximabe de 400 mg/m², depois 250 mg/m² por semana, até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou decisão do médico ou do participante, o que ocorrer primeiro. A quimioterapia se consistiu no esquema P5FU descrito anteriormente.
- Pembrolizumabe: 200 mg uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade intolerável, decisão do médico ou participante, ou por até 24 meses, o que ocorrer primeiro.
- Pembrolizumabe mais quimioterapia: 200 mg uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença, toxicidade intolerável, decisão do médico ou participante, ou por até 24 meses, o que ocorrer primeiro. A quimioterapia se consistiu no esquema P5FU descrito anteriormente.

Horizonte temporal, ciclos e taxa de desconto

A duração do ciclo foi mensal e o horizonte de tempo do modelo foi *lifetime* (horizonte de vida). Partindo do pressuposto de que, dada a taxa de mortalidade desses pacientes e expectativa de vida da população brasileira, um período de 5 anos seria capaz de determinar de forma abrangente todos os benefícios e custos relacionados aos dois tratamentos comparados.

Para ajustar o efeito do tempo diferencial (ou seja, alguns custos e consequências ocorrendo mais tarde do que outros), ambos os custos e efeitos foram descontados de acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (MS) em 5% (25).

Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganho (AV) foram os desfechos dessa avaliação econômica.

Racional da avaliação econômica

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). A PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na **Figura 4** com os seguintes estados de saúde: livre de progressão, doença progressiva e óbito. Na PartSA utilizam-se dados provenientes de curvas de sobrevida dependentes do tempo e, uma vez que os pacientes progridem nos estados de saúde não retornam ao estado de saúde anterior. Todos os pacientes iniciam no modelo no estado de pré-progressão e evoluem para os estados de pós-progressão e morte conforme as

curvas de sobrevida extrapoladas e ajustadas pelos HR estimados na meta-análise indireta descrita na seção de evidências clínicas.

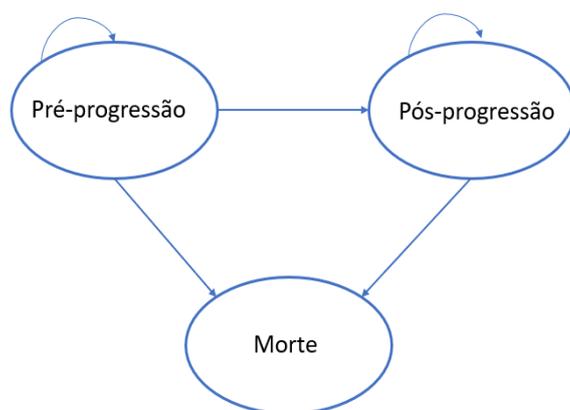


Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. **Fonte:** elaboração própria.

As estimativas de SG e SLP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier (KM) do estudo EXTREME (19), por meio da digitalização no software *WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

Os dados das referidas curvas de KM do período de acompanhamento do estudo foram extrapolados pela utilização de modelos paramétricos. Por meio desses modelos foram projetadas as tendências das curvas de sobrevida para o horizonte temporal da análise. A partir das curvas extrapoladas de SG e SLP para quimioterapia (P5FU), os HRs gerados na meta-análise indireta (descritos na seção de “Evidências Clínicas” deste relatório), para cada comparação, foram aplicados para estimar as curvas de cada uma das intervenções.

Após a escolha da curva de melhor ajuste e viabilidade clínica para o comparador quimioterapia padrão, e ajuste das curvas escolhidas para cada intervenção a partir da multiplicação dos parâmetros de escala pelos respectivos HRs, calcularam-se as áreas sob a curva (AUC) para cada ciclo do modelo. A AUC em cada ciclo do modelo foi dividida por 12 (ciclos anuais) e somada para compor o tempo total nos estados pré-progressão e pós-progressão. A soma das AUC para estes dois estados equivale ao tempo de sobrevida global (AV).

Os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foram estimados a partir da multiplicação dos valores de utilidade e desutilidade identificados na literatura para os respectivos estados de saúde pela AUC estimada em cada ciclo.

Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

Extrapolação das curvas e ajuste de HR

A partir dos dados extraídos das curvas de KM para quimioterapia padrão (P5FU), os parâmetros necessários para a extrapolação das curvas para o horizonte temporal da ACE (5 anos), foram gerados utilizando o software RStudio e R 3.3.0. As curvas de sobrevida foram extrapoladas por meio das distribuições compatíveis com a premissa dos *hazards* proporcionais: exponencial, *Weibull* e *gompertz*. A SLP e SG empírica e suas extrapolações, assim como valores correspondentes de AIC/BIC, estão representadas no **Apêndice 7**.

A escolha da curva extrapolada mais adequada se deu por meio de inspeção visual e plausibilidade clínica. O segundo critério para escolha da curva foram os valores dos testes AIC/BIC. O modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) foi considerado o modelo de melhor ajuste.

Para a SG e SLP foram escolhidas as curvas Weibull para o caso-base, demonstradas na **Figura 5** a seguir.

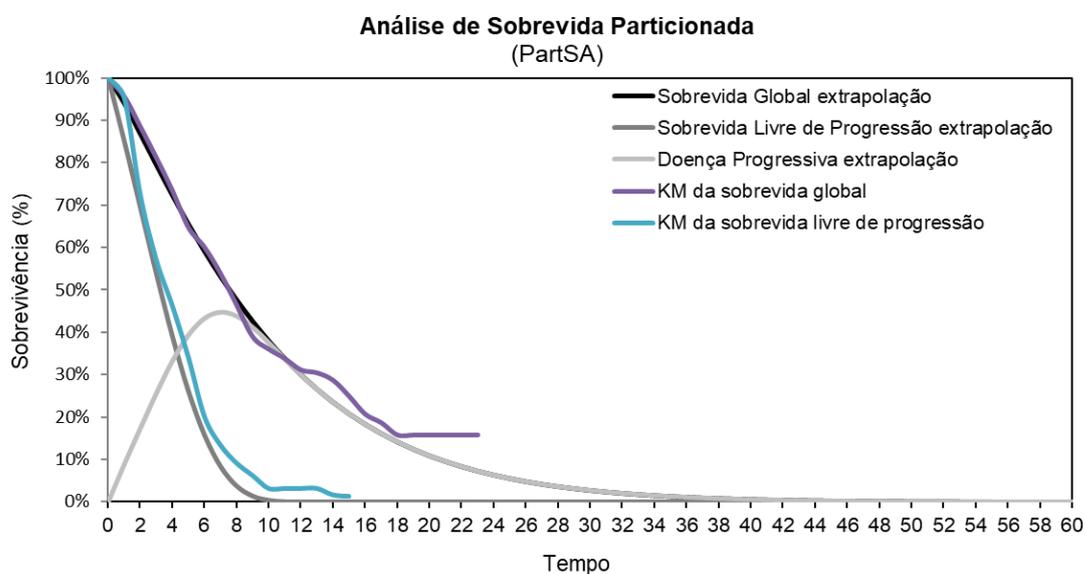


Figura 5. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço quimioterapia padrão com P5FU. **Fonte:** elaboração própria.

As curvas para SG e SLP para as intervenções estimadas a partir das curvas da quimioterapia e ajustadas pelos respectivos HR da meta-análise indireta estão representadas na **Figura 6** a seguir.

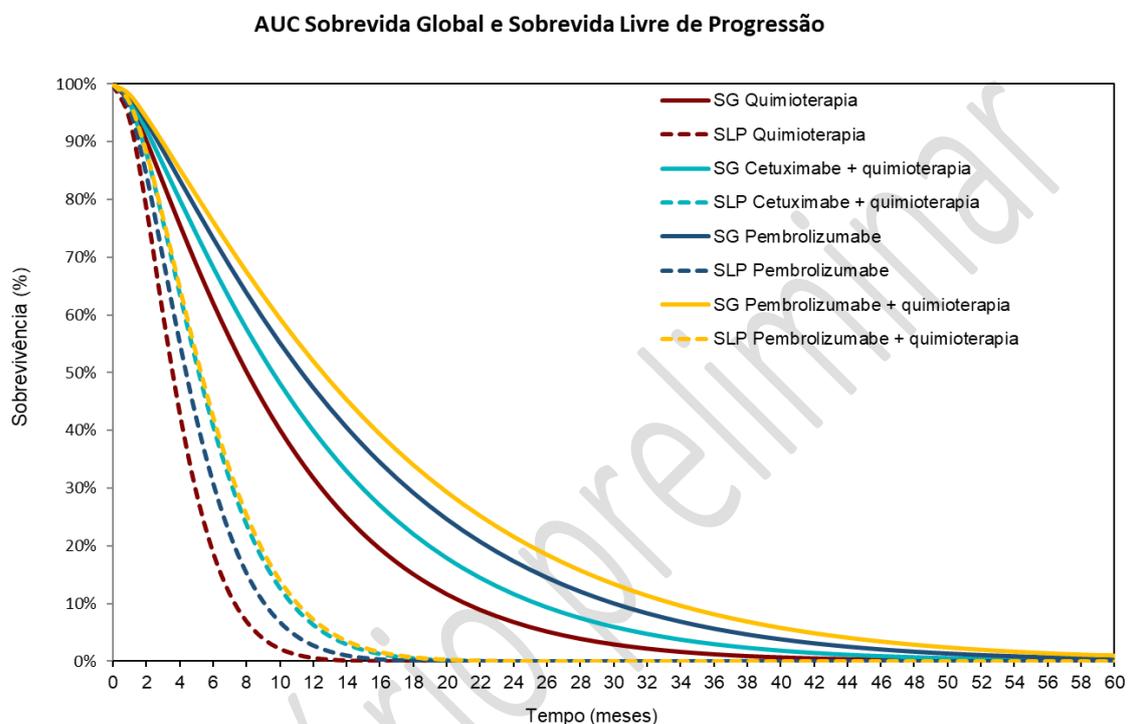


Figura 6. Curvas extrapoladas para SG e SLP ajustadas pelos respectivos HR estimados na meta-análise indireta. **Fonte:** elaboração própria.

Definição de utilidades e desutilidades

Não foram identificados dados brasileiros de utilidade para CECP recidivado ou metastático. Foram identificados valores de utilidade para os estados de saúde gerados a partir da aplicação de um algoritmo de ponderação de preferência da população dos EUA aos dados do questionário de saúde de três níveis EuroQol-5D do ensaio KEYNOTE-048 (pré-progressão 0,85990; erro padrão 0,007557 e pós-progressão -0,04217; erro padrão 0,005245)(30). Todavia, considerou-se que estes valores, especialmente no estado pré-progressão são próximos ao valor de utilidade da população geral no país (0,824) (31), o que não seria verossímil, já que essa população já vem de falha a uma primeira linha de tratamento.

Assim, os valores de utilidade para os estados de saúde incluídos no modelo foram obtidos da literatura para pacientes com CECP metastático resistente/recorrente (pré progressão: 0,517 (IC95%: 0,497 – 0,537), pós progressão: 0,280 (IC95%: 0,260 – 0,300))(32).

Não foram consideradas desutilidades por ocorrência de eventos adversos, uma vez que estes dados dependeriam dos valores de frequência dos diferentes tipos de evento adverso de forma estratificada, o que não foi possível obter na meta-análise indireta realizada.

Identificação, mensuração e valoração de custos

De acordo com a perspectiva econômica aplicada na análise (SUS), foram considerados apenas os custos médicos diretos: medicamentos, monitoramento, gerenciamento de eventos adversos do estado pré- e pós-progressão, e da terapia após a progressão. De acordo com avaliações econômicas para CECP identificadas na literatura (33), os custos de monitoramento da doença incluem hemograma, avaliação de parâmetros renais, hepáticos e tireoidianos. De forma complementar, foi realizada uma busca através do TABWIN para os exames laboratoriais e de imagem mais frequentemente realizados com o CID-10 de CECP. Não foram identificadas referências na literatura que informassem o percentual e a frequência de realização de cada exame ou procedimento, e por isso, assumiu-se que a consulta de acompanhamento e os exames laboratoriais seriam realizados a cada seis meses (duas vezes no ano), e os exames de imagem, uma vez por ano. Assumiu-se também que o custo com acompanhamento e monitoramento seria igual para os estados de pré e pós progressão, com a diferença que na pós-progressão, foi incluído o custo de um tratamento subsequente com quimioterapia (QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO AVANÇADO), considerando seis ciclos a cada três semanas, ou seja, quatro procedimentos mensais por ano.

Os custos de procedimentos e exames foram extraídos do SIGTAP, e os custos de medicamentos, obtido do Banco de Preços em Saúde conforme descrito na seção Preços das tecnologias deste PTC.

Para o braço quimioterapia padrão, independentemente se realizada com metotrexato ou P5FU, assumiu-se o custo do procedimento “03.04.02.020-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO AVANÇADO” identificado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). A quantidade máxima de utilização do procedimento é de uma

vez ao mês; o custo foi aplicado nos quatro primeiros ciclos do modelo, a fim de contemplar o esquema de seis ciclos a cada três semanas.

O acompanhamento dos pacientes com CECP incluiu exame clínico, exame laboratorial e de imagem na fase de acompanhamento. Os custos unitários das consultas e exames foram retirados da Tabela SIGTAP, e as frequências foram as recomendadas em diretrizes clínicas. Foram considerados os recursos necessários para o manejo dos eventos adversos graves (eventos de grau 3 e 4), ou seja, aqueles que requerem tratamento clínico ou hospitalização. As frequências de eventos adversos graves foram obtidas dos respectivos ECRs, e o custo aplicado foi referente ao procedimento “03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO”.

Os custos detalhados são apresentados no **Apêndice 8**.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento até interrupção, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos. Esta suposição é comum à maioria dos estudos de modelagem econômica;
- Foram considerados três estados de saúde. No entanto, para a progressão, não foram considerados parâmetros clínicos além daqueles fornecidos nos estudos da tecnologia avaliada.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas (DSA, *deterministic sensitivity analysis*) do tipo unidirecional (cenários) e multidirecional.

Para a PSA multidirecional foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades de transição relacionadas à eficácia, utilidade (caso tivesse algum valor de utilidade negativa, *disutility*, a distribuição gama seria usada) e proporção de utilização de recursos em saúde; e distribuição gama para custos e fator de correção de decaimento linear da

eficácia ao longo do tempo. Para representação destes resultados, gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais são apresentados.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em DSA multidirecional com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada, percentual que pode ser otimizado. Para a escolha do percentual de 10% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, gráficos de tornado são apresentados acompanhados de análise narrativa.

Ambas as análises de sensibilidades foram realizadas para a RCUI, e os parâmetros utilizados estão apresentados no **Quadro 9**.

Quadro 9. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo DSA	Máximo DSA	Distribuição
Taxa de desconto	0,050	0,0450	0,0550	NA
Fator de correção custos	1,00	1,0000	2,8000	NA
Area sup. Corporea (Dubois)	1,72	1,5497	1,8941	Gama
Utilidade pre progressão	0,517	0,497	0,537	Beta
Utilidade pós progressão	0,280	0,260	0,300	Beta
HR SG Cetux-P5FU	0,800	0,6400	0,9900	Beta
HR SLP Cetux-P5FU	0,540	0,4300	0,6700	Beta
HR SG Pembro	0,650	0,5100	0,8200	Beta
HR SLP Pembro	0,700	0,5400	1,0000	Beta
HR SG Pembro-P5FU	0,570	0,4300	0,7500	Beta
HR SLP Pembro-P5FU	0,510	0,3800	0,6700	Beta
Custo cetuximabe dose inicial	4549,30	4094,37	5004,23	Gama
Custo cetuximabe dose subsequente	13810,38	12429,34	15191,41	Gama
Custo Pembrolizumabe	22727,39	20454,65	25000,12	Gama
Custo Quimioterapia	800,00	800,00	800,00	Gama
Custo EA Cetuximabe + quimioterapia	0,00	0,00	0,00	Gama
Custo EA Pembrolizumabe	0,00	0,00	0,00	Gama
Custo EA Pembrolizumabe	0,00	0,00	0,00	Gama
Custo EA Quimioterapia	0,00	0,00	0,00	Gama
Custo pre progressao	49,73	44,75	54,70	Gama
Custo pos progressao	316,39	284,75	348,03	Gama

Fonte: elaboração própria.

7.2 Resultados

No caso-base, as intervenções cetuximabe em associação à quimioterapia, pembrolizumabe e pembrolizumabe em associação à quimioterapia resultaram em incremento de efetividade (0,08; 0,11 e 0,16 AVAQs, respectivamente) quando comparados à quimioterapia padrão. Porém, considerando os custos incrementais, as três intervenções resultaram em RCEIs acima do limiar de custo efetividade de R\$ 120.000 por AVAQ, proposto pelo MS (RCEI de R\$ 2.162.391, R\$ 2.545.679 e R\$ 1.852.042 por AVAQ, respectivamente) (**Tabela 1**). O regime com pembrolizumabe e quimioterapia apresentou a melhor RCEI dentre as intervenções avaliadas, demonstrando dominância estendida sobre cetuximabe e pembrolizumabe monoterapia (i.e., pembrolizumabe + quimioterapia apresenta RCEI menores que R\$ 1.852.042 quando comparado a cetuximabe e pembrolizumabe monoterapia) (**Figura 7**).

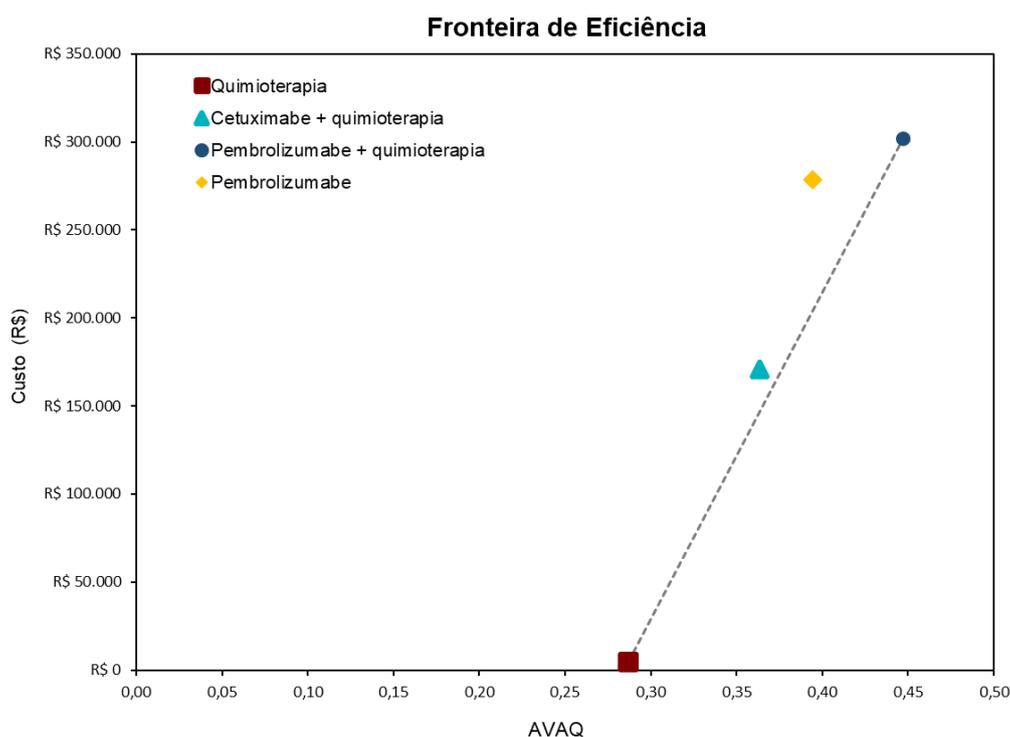


Figura 7. Fronteira de eficiência – resultados da ACE para o desfecho de custo e AVAQ.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI.

Intervenção	Custo total (R\$)	AVAQ	AV	Custo incremental (R\$)	AVAQ incremental	AV incremental	RCEI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AV)
Quimioterapia	4.796	0,29	0,78	-	-	-	-	-
Cetuximabe + quimioterapia	170.608	0,36	0,93	165.812	0,08	0,15	2.162.391	1.082.968
Pembrolizumabe	278.434	0,39	1,10	273.638	0,11	0,32	2.545.679	855.476
Pembrolizumabe + quimioterapia	301.734	0,45	1,22	296.939	0,16	0,44	1.852.042	677.860

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AV: ano de vida; AVAQ: ano de vida ajustados pela qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Considerando as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a PSA. Na **Figura 8** é representado o plano de custo-efetividade incremental, mostrando que em todas as simulações, as três intervenções apresentaram RCEI superior ao limiar de R\$ 120.000 por AVAQ ganho.

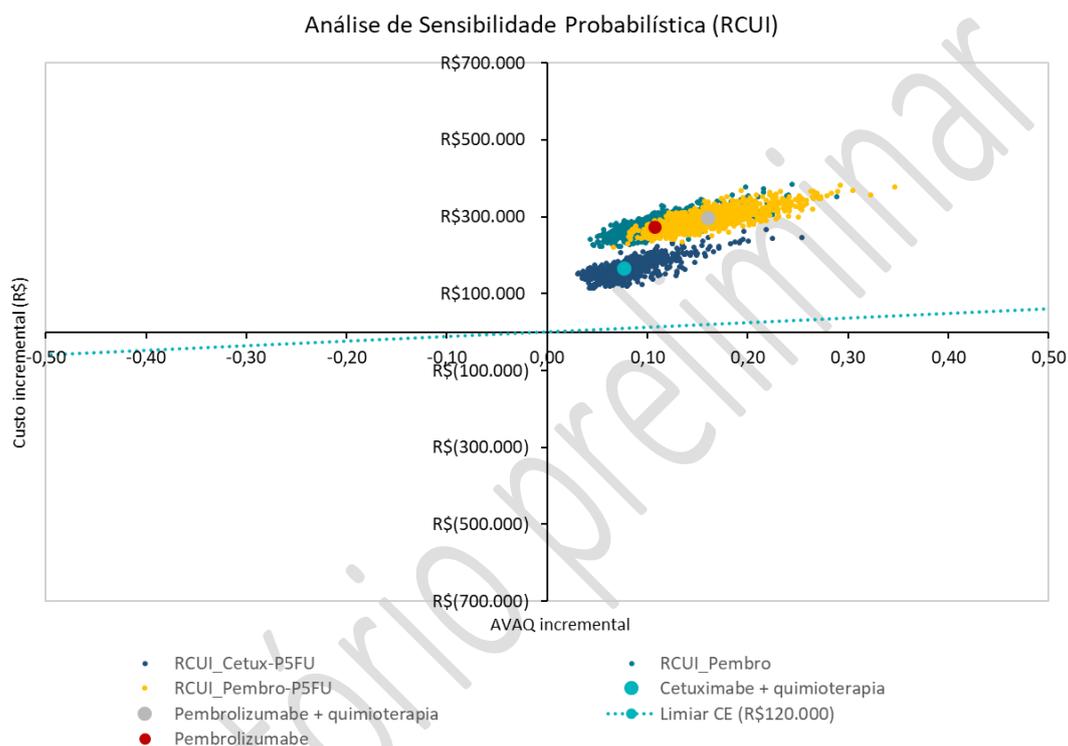


Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA. **Fonte:** elaboração própria.

Considerando o alto custo, as evidências clínicas e recomendações internacionais de priorização de pembrolizumabe para PD-L1 positivos, as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CACE) foram geradas a partir dos resultados da PSA para as comparações (1) cetuximabe + quimioterapia *versus* quimioterapia padrão (**Figura 9**) e (2) pembrolizumabe monoterapia *versus* pembrolizumabe + quimioterapia *versus* quimioterapia padrão (**Figura 10**). As CACE para as três intervenções *versus* quimioterapia estão apresentadas no **Apêndice 10**.

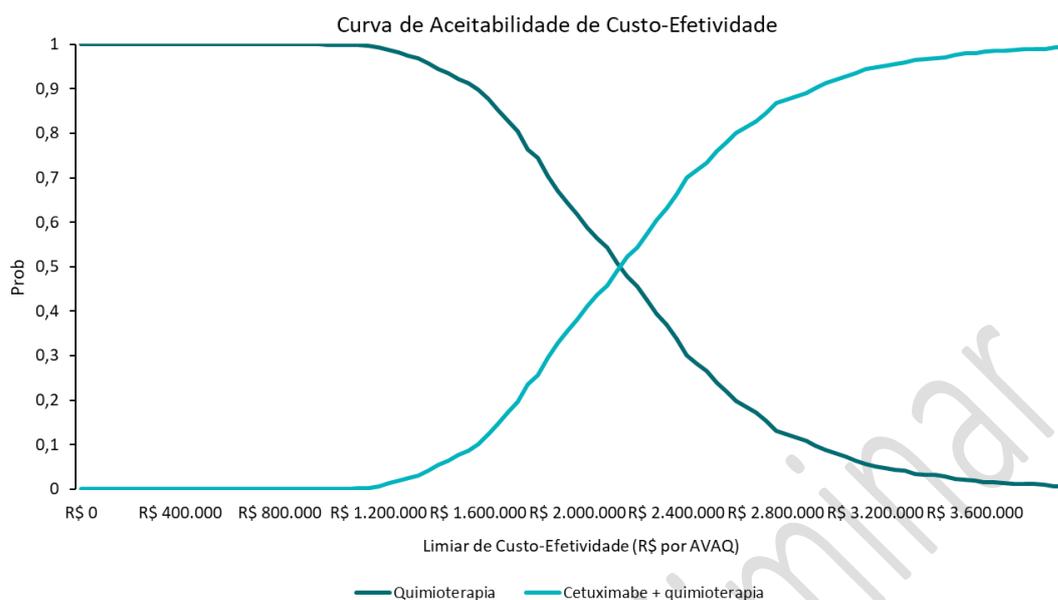


Figura 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade para cetuximabe + quimioterapia *versus* quimioterapia, considerando PSA. **Fonte:** elaboração própria.

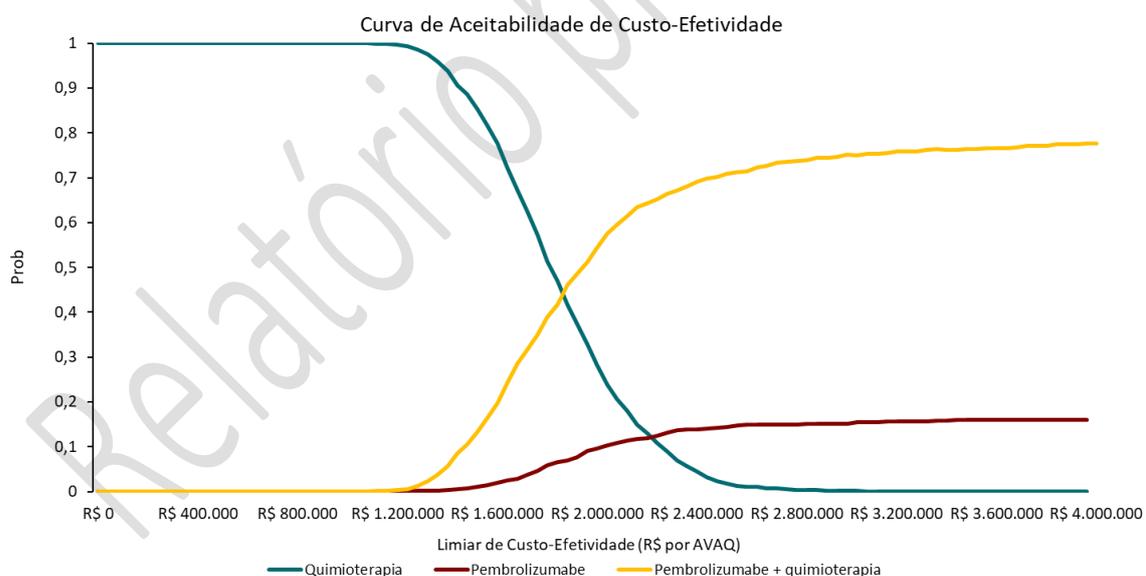


Figura 10. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade para pembrolizumabe *versus* pembrolizumabe + quimioterapia *versus* quimioterapia, considerando PSA. **Fonte:** elaboração própria.

Resultados da análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística para a comparação entre cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão observou-se grande variabilidade na RCEI em função da variação do parâmetro de HR da SG para o cetuximabe + quimioterapia (IC95% 0,64-0,99) (**Figura 11**). Nos limites inferior e superior do IC95% do HR da SG, a RCEI pode variar de R\$ 1.566.544 a R\$ 3.904.437 por AVAQ, respectivamente.

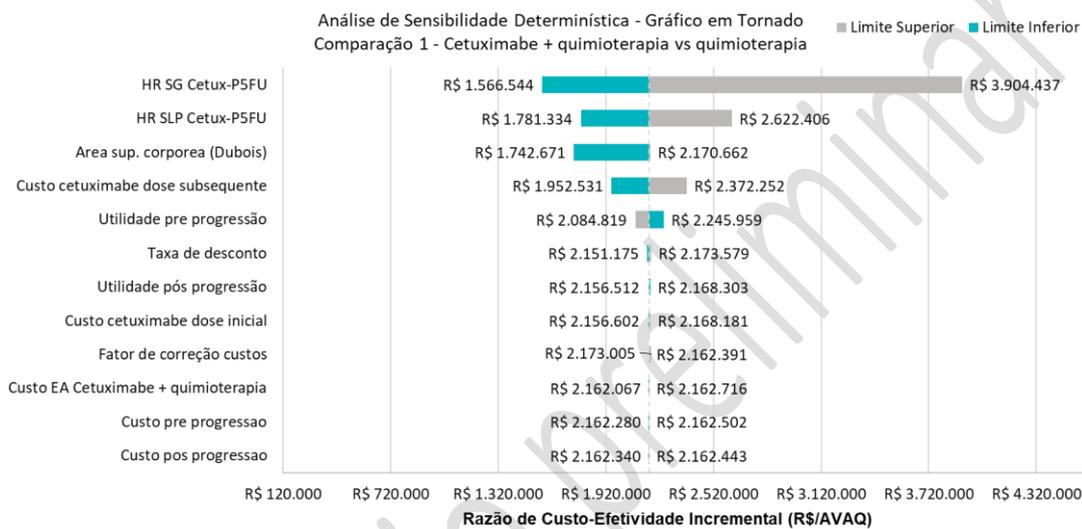


Figura 11. Análise de sensibilidade determinística para a comparação cetuximabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão. **Fonte:** elaboração própria.

Semelhantemente, nas análises para pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia, os HR para SG foram os parâmetros de maior incerteza que resultaram em grandes variações na RCEI (**Figura 12** e **Figura 13**).

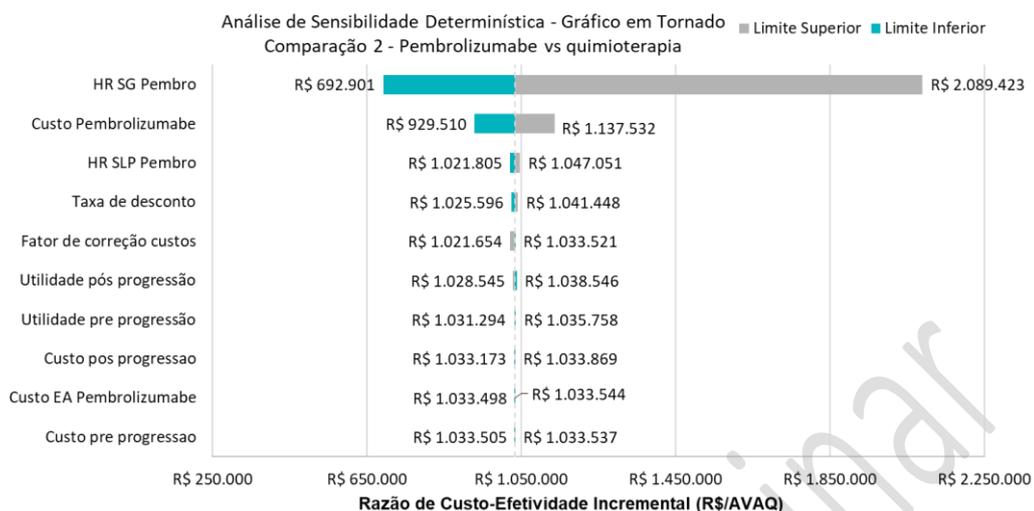


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística para a comparação pembrolizumabe vs. quimioterapia padrão. **Fonte:** elaboração própria.

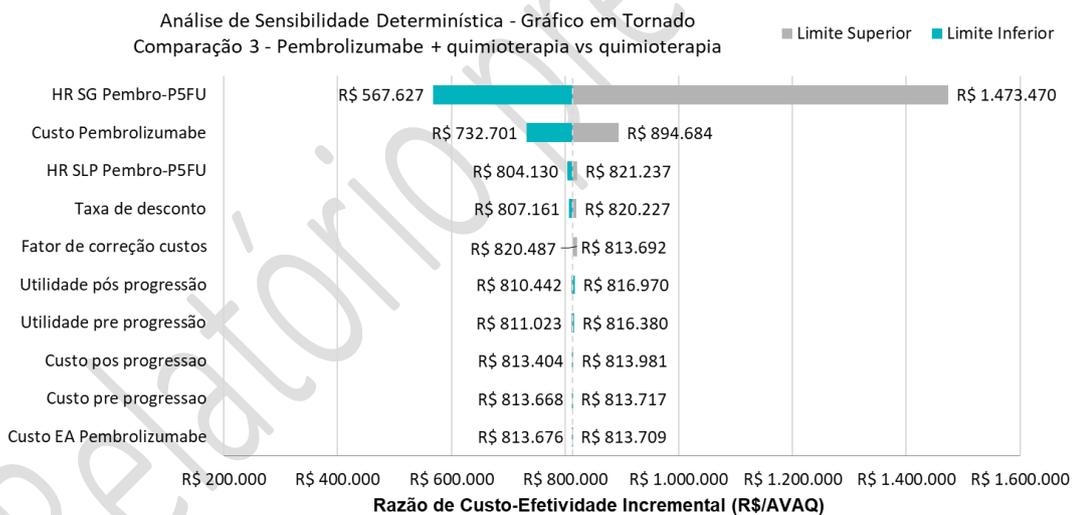


Figura 13. Análise de sensibilidade determinística para a comparação pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia padrão. **Fonte:** elaboração própria.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Para delinear o estudo se observaram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (34). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no **Quadro 10** (29).

Quadro 10. Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).

População-alvo	Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático em primeira linha de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Tecnologias comparadas	Quimioterapia padrão Cetuximabe + quimioterapia Pembrolizumabe monoterapia Pembrolizumabe + quimioterapia
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar relacionadas à osteoporose)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Dinâmico

Fonte: Elaboração própria.

8.1 Métodos

População

A população foi estimada considerando a abordagem epidemiológica, uma vez que não foram identificados dados de demanda aferida que se aproximassem da população elegível. Para o cálculo, partiu-se da projeção para a população brasileira publicada pelo IBGE e das estimativas de incidência de câncer de laringe (6,21 a cada 100.000 homens e 1,09 a cada 100.000 mulheres) e de boca e orofaringe (10,3 a cada 100.000 homens e 3,83 a cada 100.000 mulheres) divulgadas pelo INCA (4).

Apesar dos cânceres de laringe, boca e orofaringe representarem os tipos mais frequentes de cânceres de cabeça e pescoço, outras neoplasias podem compor este grupo. Assim, foram conduzidas buscas por estudos nos quais se reportassem as frequências dos diferentes tipos de cânceres de cabeça e pescoço por localização anatômica. Foram identificados três estudos brasileiros (35–37) e o percentual dos demais cânceres de cabeça e pescoço foi estimado como uma média dos valores

reportados (**Apêndice 9**). Essa média de valores foi somada à projeção do número total de pessoas com cânceres de laringe, boca e orofaringe por ano.

Sobre o total de cânceres de cabeça e pescoço estimado por ano, aplicou-se o percentual de 90,5% referente ao tipo histológico de células escamosas (CECP), considerando média dos valores reportados em estudos brasileiros (36,37), e o percentual de pacientes recidivados após terapia local (14-32%) ou metastáticos (3-10%) (38). Além disso, foram excluídos pacientes que seriam potencialmente elegíveis à terapia de resgate curativa (39).

Quadro 11. Estimativa de pacientes incidentes por ano para população geral (independente da expressão de PD-L1).

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População IBGE	208.152.526	209.376.032	210.543.721	211.654.133	212.706.766
Incidência câncer de laringe (INCA, 2023)	7.598	7.642	7.685	7.725	7.764
Incidência câncer cavidade oral + orofaringe (INCA, 2023)	14.706	14.792	14.875	14.953	15.028
(%) Demais cânceres de cabeça e pescoço	6.978	7.019	7.058	7.096	7.131
TOTAL CECP	29.282	29.454	29.618	29.774	29.922
Tipo de câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (90,5%)	26.485	26.641	26.790	26.931	27.065
Recidivado ou metastático (29,5%)	7.813	7.859	7.903	7.945	7.984
Não elegíveis para terapia de resgate curativa (75,0%)	5.860	5.894	5.927	5.958	5.988
População elegível	5.860	5.894	5.927	5.958	5.988

Fonte: elaboração própria.

Uma vez que se trata de estimativa de casos incidentes (novos casos), novos pacientes foram somados ao cálculo ano a ano, e o número final de pacientes elegíveis foi ajustado pela aplicação das taxas de progressão e de óbito para cada intervenção recebida obtidas nas curvas de KM do ensaio clínico e descritas anteriormente na avaliação de custo-efetividade (**Quadro 12**).

Quadro 12. Estimativa da população elegível para os anos de 2025 – 2029.

Pacientes elegíveis ^a	2025	2026	2027	2028	2029
Entram no 1º ano e permanecem sem progressão	5.860	24	0	0	0
Entram no 2º ano e permanecem sem progressão		5.894	24	0	0
Entram no 3º ano e permanecem sem progressão			5.927	24	0
Entram no 4º ano e permanecem sem progressão				5.958	24
Entram no 5º ano e permanecem sem progressão					5.988
Total de pacientes elegíveis	5.860	5.918	5.951	5.982	6.012

Nota: ^a Neste quadro estão aplicadas as taxas de óbito e progressão do grupo quimioterapia padrão. **Fonte:** Elaboração própria.

Considerando as evidências clínicas avaliadas na seção 6 deste PTC e as recomendações de protocolos e agências internacionais, bem como o mecanismo de ação do medicamento, foi realizada uma análise de subgrupo de pacientes com expressão de PD-L1, ou seja, PD-L1 ≥ 1 . Para estimar o percentual de pacientes foi busca uma busca estruturada na literatura. Na ausência de estudos observacionais, foi utilizado o estudo de Mishra *et al.*, 2022 no qual se reportou uma taxa de imunopositividade de 63,4% de PD-L1 para o teste de imuno-histoquímica (disponível no SUS), e a proporção de 47,3% pacientes com PD-L1 ≥ 1 (40). Assim, foram estimados 2.772 pacientes PD-L1 positivos para o primeiro ano.

Market share e cenários para a população geral

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. O cenário atual – no qual apenas a quimioterapia a base de platina está disponível – foi comparado a cinco cenários propostos (Tabela 2):

- Cenário proposto 1: apenas cetuximabe + quimioterapia seria incorporado; crescimento de 10% ao ano no market share;
- Cenário proposto 2: apenas pembrolizumabe monoterapia seria incorporado; crescimento de 10% ao ano no market share;
- Cenário proposto 3: apenas pembrolizumabe + quimioterapia seria incorporado; crescimento de 10% ao ano no market share;
- Cenário proposto 4: pembrolizumabe seria incorporado, seja em monoterapia ou associado à quimioterapia; crescimento de 5% ao ano no *market share* para cada intervenção;
- Cenário proposto 5: cetuximabe + quimioterapia e pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia seriam incorporados; crescimento de 5% ao ano no *market share* para cada intervenção.

Tabela 2. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS, para a população geral (independente do status PD-L1).

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual						
Quimioterapia padrão	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cetuximabe + quimio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe mono	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe + quimio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto 1						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Cetuximabe + quimio	-	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Pembrolizumabe mono	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto 2						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Cetuximabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe mono	-	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto 3						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Cetuximabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe mono	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Cenário proposto 4						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Cetuximabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe mono	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Cenário proposto 5						
Quimioterapia padrão	-	85,0%	70,0%	55,0%	40,0%	25,0%
Cetuximabe + quimio	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pembrolizumabe mono	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** quimio: quimioterapia à base de platina; mono: monoterapia.

Market share e cenários para pacientes PD-L1 positivos

Nos cenários propostos com diferentes taxas de *market share* e difusão para as tecnologias, **para o tratamento do subgrupo de pacientes PD-L1**, positivos considera-se apenas a incorporação do pembrolizumabe, da seguinte maneira (Tabela 3):

- Cenário proposto 6: apenas pembrolizumabe monoterapia seria incorporado; crescimento de 10% ao ano no market share;
- Cenário proposto 7: apenas pembrolizumabe + quimioterapia seria incorporado; crescimento de 10% ao ano no market share;
- Cenário proposto 8: pembrolizumabe seria incorporado, seja em monoterapia ou associado à quimioterapia; crescimento de 5% ao ano no market share para cada intervenção;

Tabela 3. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação e disponíveis no SUS, para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos.

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência						
Quimioterapia padrão	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Pembrolizumabe mono	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe + quimio	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto 6						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Pembrolizumabe mono	-	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto 7						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Pembrolizumabe mono	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Cenário proposto 8						
Quimioterapia padrão	-	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Pembrolizumabe mono	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Pembrolizumabe + quimio	-	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** quimio: quimioterapia à base de platina; mono: monoterapia.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (34).

Custos

Todos os custos foram apresentados no **Apêndice 7** e abrangem custos de tratamento e acompanhamento. O custo anual do tratamento com cetuximabe + quimioterapia foi de R\$ 173.473,80 no primeiro ano e R\$ 165.724,50 nos anos seguintes; para o pembrolizumabe, o custo anual foi de R\$ 272.728,62 quando em monoterapia e de R\$ 275.928,62 quando associado à quimioterapia (apenas no primeiro ano). O custo da quimioterapia isolada foi de R\$ 3.200,00 referente a quatro procedimentos mensais e incidiu apenas no primeiro ano de tratamento. Assumiu-se o tempo de tratamento até a progressão ou no máximo dois anos para o pembrolizumabe. Para a análise de pacientes PD-L1 positivos, também se considerou o custo do teste imuno-histoquímico (Imuno-histoquímica de neoplasias malignas (por marcador) – 02.03.02.004-9, R\$ 131,52) e a taxa de positividade identificada na literatura (63,4%).

Análise de sensibilidade e análises de cenários

Para avaliar as incertezas nas estimativas do impacto orçamentário, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas variando os parâmetros em $\pm 10\%$ para o cenário no qual as três intervenções estariam disponíveis, ou seja, cenário atual versus cenário proposto 5. Além disso, foram estimados os resultados para cenários considerando apenas o custo das intervenções, ou seja, sem considerar custos com acompanhamento, tratamento e monitoramento da doença pré- e pró-progressão (**Apêndice 10**).

8.2 Resultados

AIO para a população geral (independente de status PD-L1)

Os resultados para os cenários propostos estão dispostos na **Tabela 4** e **Figura 14**. Em síntese, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de:

- Cenário atual: R\$ 142.884.291.
- Cenário proposto 1 (apenas cetuximabe + quimioterapia): R\$ 1.571.172.517.
- Cenário proposto 2 (apenas pembrolizumabe monoterapia): R\$ 2.443.663.074.
- Cenário proposto 3 (apenas pembrolizumabe + quimioterapia): R\$ 2.536.703.338.
- Cenário proposto 4 (pembrolizumabe monoterapia e associado à quimioterapia): R\$ 2.490.183.206.
- Cenário proposto 5 (todos): R\$ 3.275.769.465.

Relatório preliminar

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental anual para população total elegível considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário referência						
Quimioterapia	22.089.984	28.765.761	30.333.444	30.749.275	30.945.827	142.884.291
Cetuximabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe mono	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Total	22.089.984	28.765.761	30.333.444	30.749.275	30.945.827	142.884.291
Cenário proposto 1 (apenas cetuximabe + quimioterapia)						
Quimioterapia	19.880.986	23.667.202	22.172.909	19.470.290	16.515.374	101.706.761
Cetuximabe+quimio	101.987.289	210.910.157	321.280.203	432.810.025	545.362.373	1.612.350.048
Pembrolizumabe mono	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Total	121.868.275	234.577.359	343.453.112	452.280.315	561.877.748	1.714.056.809
Impacto orçamentário incremental	99.778.291	205.811.598	313.119.668	421.531.040	530.931.920	1.571.172.517
Cenário proposto 2 (apenas pembrolizumabe monoterapia)						
Quimioterapia	19.880.986	23.667.202	22.172.909	19.470.290	16.515.374	101.706.761
Cetuximabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe mono	160.149.357	326.559.011	495.142.525	665.519.767	837.469.944	2.484.840.604
Pembrolizumabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Total	180.030.343	350.226.214	517.315.434	684.990.057	853.985.318	2.586.547.365
Impacto orçamentário incremental	157.940.359	321.460.453	486.981.990	654.240.782	823.039.491	2.443.663.074
Cenário proposto 3 (apenas pembrolizumabe + quimioterapia)						
Quimioterapia	19.880.986	23.667.202	22.172.909	19.470.290	16.515.374	101.706.761
Cetuximabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe mono	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+quimio	162.024.517	336.636.629	513.607.564	692.513.291	873.098.867	2.577.880.869
Total	181.905.502	360.303.832	535.780.474	711.983.581	889.614.241	2.679.587.630
Impacto orçamentário incremental	159.815.518	331.538.071	505.447.029	681.234.306	858.668.414	2.536.703.338

Cenário proposto 4 (pembrolizumabe monoterapia e associado à quimioterapia)						
Quimioterapia	19.880.986	23.667.202	22.172.909	19.470.290	16.515.374	101.706.761
Cetuximabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe mono	80.074.679	163.279.506	247.571.262	332.759.884	418.734.972	1.242.420.302
Pembrolizumabe+quimio	81.012.258	168.318.315	256.803.782	346.256.646	436.549.433	1.288.940.434
Total	180.967.923	355.265.023	526.547.954	698.486.819	871.799.780	2.633.067.498
Impacto orçamentário incremental	158.877.938	326.499.262	496.214.509	667.737.544	840.853.952	2.490.183.206
Cenário proposto 5 (todos)						
Quimioterapia	18.776.487	21.117.923	18.092.642	13.830.797	9.300.148	81.117.996
Cetuximabe+quimio	50.993.645	105.455.079	160.640.101	216.405.013	272.681.187	806.175.024
Pembrolizumabe mono	80.074.679	163.279.506	247.571.262	332.759.884	418.734.972	1.242.420.302
Pembrolizumabe+quimio	81.012.258	168.318.315	256.803.782	346.256.646	436.549.433	1.288.940.434
Total	230.857.068	458.170.822	683.107.788	909.252.339	1.137.265.740	3.418.653.756
Impacto orçamentário incremental	208.767.084	429.405.061	652.774.343	878.503.064	1.106.319.913	3.275.769.465

Fonte: Elaboração própria.

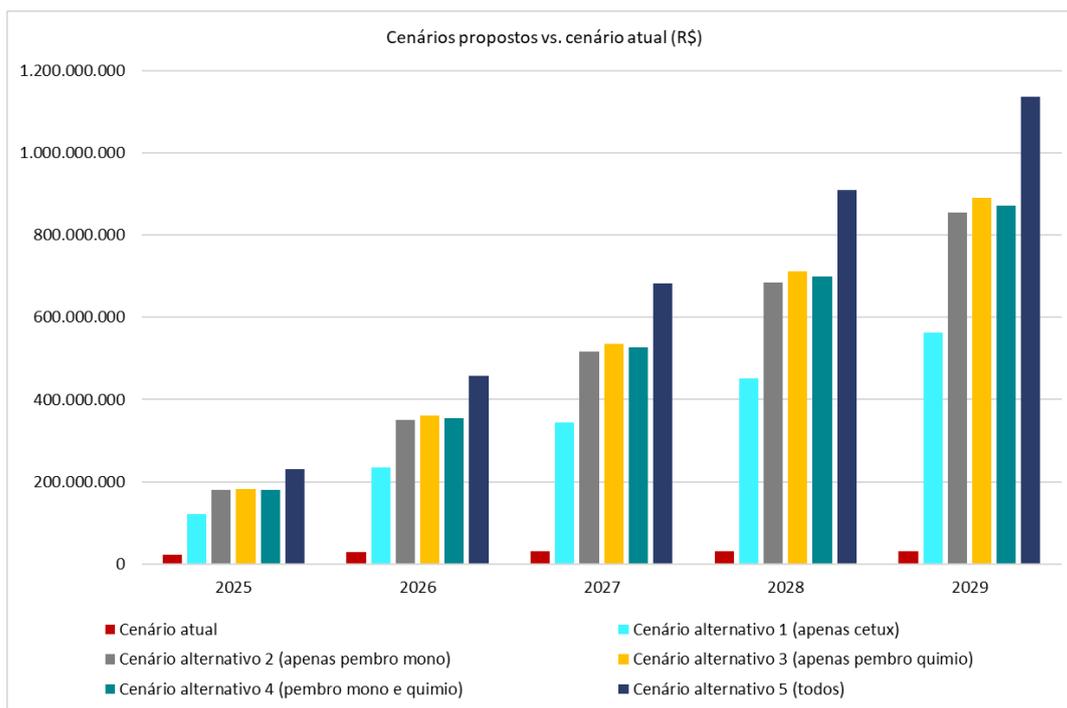


Figura 14. Análise de impacto orçamentário para o cenário atual e cenários propostos considerando a população total elegível – R\$ total por ano. **Fonte:** elaboração própria.

A **Figura 15** a seguir apresenta o gráfico de tornado com a análise de sensibilidade determinística para o cenário proposto 5, no qual estariam incorporados o cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe e pembrolizumabe + quimioterapia. O parâmetro que gerou maior incerteza no impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi a proporção de pacientes com CECP recidivado/metastático.

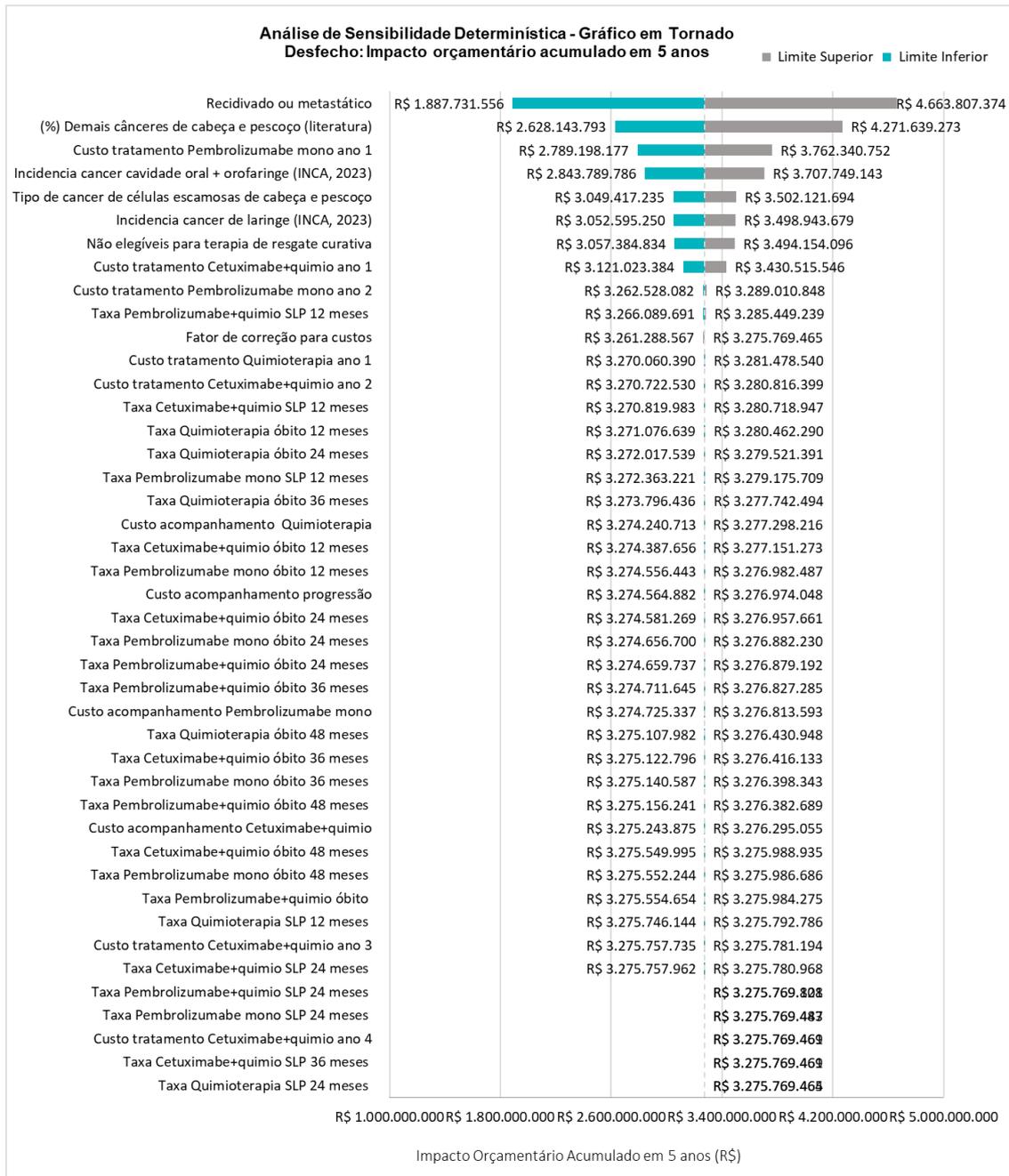


Figura 15. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário para o cenário proposto 5. Fonte: elaboração própria.

Os resultados da AIO considerando apenas custo de aquisição dos tratamentos estão apresentadas no **Apêndice 8**.

AIO para o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos

Os resultados para os cenários propostos estão dispostos na **Tabela 5** e . Em síntese, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de:

- Cenário referência: R\$ 70.491.402
- Cenário proposto 6 (apenas pembrolizumabe monoterapia): R\$ 1.155.852.634
- Cenário proposto 7 (apenas pembrolizumabe quimioterapia): R\$ 1.199.860.679
- Cenário proposto 8 (pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia): R\$ 1.177.856.657

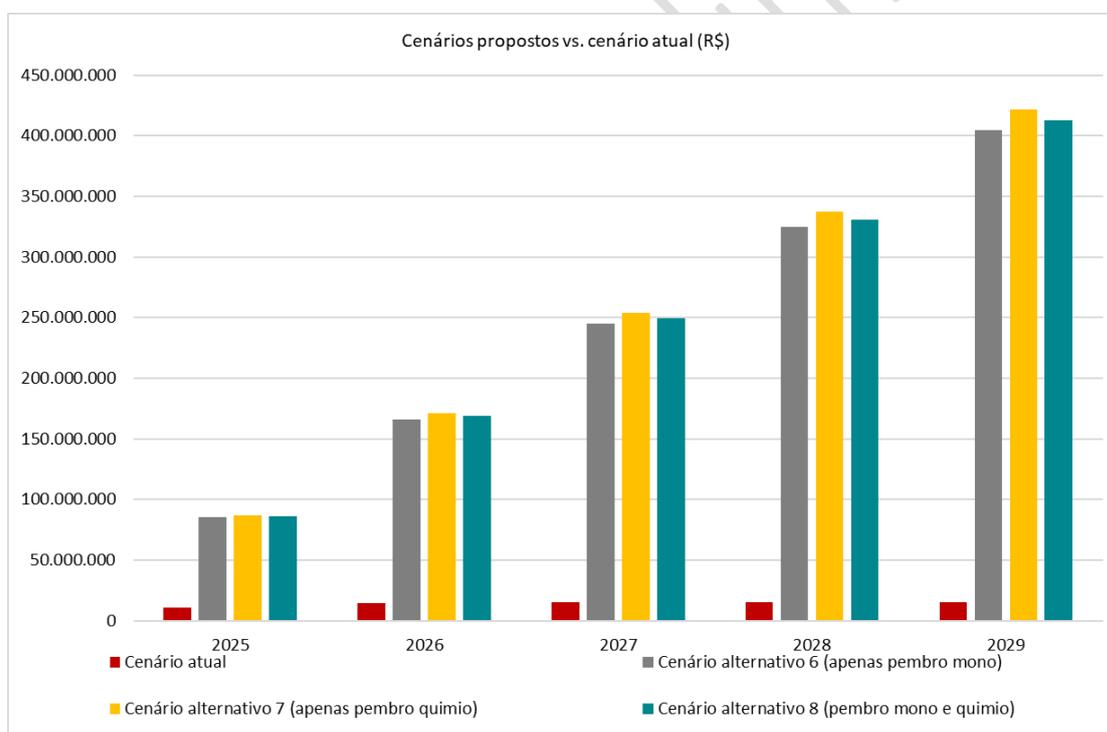


Figura 16 - Análise de impacto orçamentário para o cenário atual e cenários propostos considerando subgrupo de pacientes PD-L1 positivos – R\$ total por ano. **Fonte:** elaboração própria.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental anual para pacientes PD-L1 positivos, considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário referência						
Quimioterapia	11.023.541	14.184.564	14.929.303	15.129.058	15.224.935	70.491.402
Pembrolizumabe mono	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Total	11.023.541	14.184.564	14.929.303	15.129.058	15.224.935	70.491.402
Cenário proposto 6 (apenas pembrolizumabe monoterapia)						
Quimioterapia	9.921.187	11.657.273	10.894.895	9.560.238	8.105.551	50.139.145
Pembrolizumabe mono	75.808.144	154.578.084	234.376.889	315.024.710	396.417.063	1.176.204.891
Pembrolizumabe+quimio	0	0	0	0	0	0
Total	85.729.331	166.235.358	245.271.784	324.584.948	404.522.614	1.226.344.036
Impacto orçamentário incremental	74.705.790	152.050.794	230.342.481	309.455.890	389.297.679	1.155.852.634
Cenário proposto 7 (apenas pembrolizumabe + quimioterapia)						
Quimioterapia	9.921.187	11.657.273	10.894.895	9.560.238	8.105.551	50.139.145
Pembrolizumabe mono	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumabe+quimio	76.695.094	159.344.797	243.110.853	327.792.647	413.269.544	1.220.212.936
Total	86.616.282	171.002.071	254.005.748	337.352.885	421.375.095	1.270.352.081
Impacto orçamentário incremental	75.592.740	156.817.507	239.076.445	322.223.827	406.150.160	1.199.860.679
Cenário proposto 8 (pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia)						
Quimioterapia	9.921.187	11.657.273	10.894.895	9.560.238	8.105.551	50.139.145
Pembrolizumabe mono	37.904.072	77.289.042	117.188.445	157.512.355	198.208.532	588.102.445
Pembrolizumabe+quimio	38.347.547	79.672.399	121.555.427	163.896.324	206.634.772	610.106.468
Total	86.172.806	168.618.714	249.638.766	330.968.917	412.948.855	1.248.348.058
Impacto orçamentário incremental	75.149.265	154.434.151	234.709.463	315.839.858	397.723.919	1.177.856.657

Fonte: Elaboração própria.

9 ACEITABILIDADE

No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do cetuximabe e pembrolizumabe no SUS pelos pacientes ou partes interessadas que participaram das reuniões de planejamento de atualização das DDT de câncer de cabeça e pescoço. Além disso, tanto pembrolizumabe isolado como pembrolizumabe + quimioterapia (P5FU) foram associados a benefícios em SG e SLP em todas as populações, ao passo que pembrolizumabe monoterapia apresentou um perfil de segurança favorável em comparação com quimioterapia no tratamento de primeira linha para CECP avançado recidivado ou metastático. Adicionalmente, o uso do pembrolizumabe apresenta a conveniência de ser utilizado a cada três semanas, comparado com o uso semanal do cetuximabe.

10 IMPLEMENTAÇÃO E VARIABILIDADE

A maior questão referente à implantação diz respeito à necessidade dos pacientes de receber a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de hematologia, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar.

A viabilidade das intervenções é comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição do cetuximabe e pembrolizumabe.

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios clínicos do *ClinicalTrials.gov* e de tecnologias do *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos de primeira linha para tratar pessoas com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático (CECP R/M). A busca foi realizada em 05 de abril de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(1) *ClinicalTrials: Head AND neck cancer | Other terms: recurrent and/or metastatic | Not yet recruiting, recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64) | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*

(2) *Cortellis: current development status (Indication (Metastatic head and neck cancer) Status (Phase 3 clinical or pre-registration or registered or launched)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de câncer de cabeça e pescoço.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 04 tecnologias para o tratamento de primeira linha de pessoas adultas com CECP R/M (**Quadro 13**).

Quadro 13 - Tratamento de primeira linha de pessoas adultas com CECP R/M

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (situação/agência/ano)	Avaliação por agência de ATS (agência/situação)
Durvalumabe	Anti-PDL-1/PD1	Endovenosa	3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice e Cadth: sem avaliação
Penpulimabe					
Tislelizumabe					
Ipililumabe	Anti-CTLA-4				

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 06/04/2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; NICE- National Institute for Clinical Excellence; CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PDL- 1 - programmed-death ligand (proteína do ligante-1 da morte celular programada); PD1 - Programmed cell death 1; CTLA-4 - Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos).

Durvalumabe é um anticorpo monoclonal humano (imunoglobulina G1) que bloqueia seletivamente a interação da proteína do ligante-1 da morte celular programada (*Programmed-death ligand 1: PD-L1*), presente nas células tumorais, com os receptores PD-1 (*Programmed cell death 1*) presentes nos linfócitos T, promovendo a resposta imune antitumoral^{1,5}. O medicamento, isolado ou com tremelimumabe, *versus* tratamento com cetuximabe, 5-fluoracila, cisplatina ou carboplatina foi avaliado em estudo de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico, a fim de avaliar sua segurança e eficácia (NCT02551159) no tratamento de adultos com CECP R/M que não receberam quimioterapia sistêmica para a doença recorrente (R) ou metastática (M). O estudo foi concluído em 2021, incluiu participantes do Brasil e apresentou resultados no *ClinicalTrials*⁴. A tecnologia é comercializada no Brasil, Europa e Estados Unidos para outras indicações^{1,2,3}.

Penpulimabe, anti-PDL-1/PD1, é avaliado em estudo (NCT04974398) de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, para avaliar sua eficácia e segurança no tratamento de primeira linha de carcinoma nasofaríngeo R/M em pacientes que não receberam tratamento sistêmico para a doença R/M⁴. No ensaio clínico, o anticorpo é administrado por via endovenosa associado com cisplatina e gencitabina e comparado a placebo, também associado à esta quimioterapia. O ensaio clínico tem previsão de conclusão no ano de 2026 e envolve centros de pesquisa no Brasil⁴. O medicamento não possui registro na Anvisa, EMA e FDA^{1,2,3}.

Tislelizumabe, anti-PDL-1/PD1, de uso endovenoso, é avaliado em estudo de fase III (NCT03924986), multicêntrico, duplo-cego, no qual é associado a gencitabina e cisplatina e comparado a placebo mais quimioterapia. O objetivo é avaliar a segurança e eficácia do anti-PD1 em pessoas que não tenham utilizado medicamentos contra a forma recidivada da doença e nem recebido terapia prévia com inibidor de PDL-1/PD1. A

previsão de conclusão do ensaio é em 2024⁴. O medicamento não possui registro para CECP R/M na Anvisa, EMA e FDA, no entanto é registrado para outros cânceres^{1,2,3}.

Ipilimumabe é um anticorpo humano contra o antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4: CTLA-4*)⁵. A tecnologia associada com nivolumabe, foi avaliado em estudo aberto, randomizado, de fase 3, comparado a cetuximabe + cisplatina/carboplatina + fluorouracil como terapia de primeira linha para indivíduos com CECP R/M, que não fizeram uso de terapia para combater a forma metastática do câncer. O ensaio clínico NCT02741570, iniciado em 2016, concluído em 2022, desenvolvido também no Brasil, publicou resultados no *ClinicalTrials*⁴. Não há registro do ipilimumabe para CECP R/M na Anvisa, EMA e FDA, enquanto há para o nivolumabe, porém há mais de 5 anos. Ademais, há registro do ipilimumabe para outros cânceres nas três agências pesquisadas^{1,2,3}.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
2. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 17 de abril de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 17 de abril de 2024. Disponível em: www.fda.gov
4. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 17 de abril de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
5. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

12 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em abril de 2023 por cetuximabe e pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático, foram encontradas avaliações do cetuximabe e pembrolizumabe nas agências do *National Institute For Care Excellence* (NICE) (Inglaterra), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália) e *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) (Argentina) (Quadros 14 e 15).

Quadro 14. Recomendações para o cetuximabe das agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra)	Recomendou o cetuximabe em combinação com quimioterapia à base de platina para o tratamento de câncer de células espinocelular metastático ou recidivado de cabeça e pescoço apenas em adultos se o câncer começou na cavidade oral e quando a empresa fornece o medicamento conforme o acordo de acesso comercial com o NHS England
SMC (Escócia)	Não recomendou o cetuximabe para uso no NHS da Escócia para o tratamento de pacientes com câncer de células espinocelular da cabeça e pescoço em combinação com quimioterapia à base de platina para doença recidivado e/ou metastática, pois o titular da autorização de introdução no mercado não apresentou qualquer submissão à SMC relativamente a este produto nesta indicação.
CADTH (Canadá)	Não foi identificada avaliação do cetuximabe para o tratamento de CECP recidivado ou metastático.
PBAC (Austrália)	Recomendou o cetuximabe em combinação com quimioterapia à base de platina, para o tratamento de pacientes com carcinoma de células espinocelular (CEC) metastático e/ou recidivado não tratado previamente da cavidade oral e com um status de desempenho da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 0 ou 1.
ANMAT (Argentina)	Não foi identificada avaliação do cetuximabe para o tratamento de CECP recidivado ou metastático.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 15. Recomendações para o pembrolizumabe das agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra)	Recomendou o pembrolizumabe para o tratamento de carcinoma de células espinocelular de cabeça e pescoço metastático não tratado ou irresssecável recidivado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 se: pembrolizumabe é administrado como monoterapia; pembrolizumabe é interrompido em 2 anos de tratamento ininterrupto , ou antes se a doença progredir, e mediante um acordo comercial em que a empresa oferece um desconto no preço do pembrolizumabe.
SMC (Escócia)	Recomendou o pembrolizumabe como monoterapia ou em combinação com quimioterapia de platina e fluorouracil, para o tratamento de primeira linha de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço metastático ou irresssecável recidivado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 . O tratamento com pembrolizumabe está sujeito a uma regra de interrupção clínica de dois anos.

CADTH (Canadá)	Recomendou o pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha de carcinoma de células espinocelular metastático ou irressecável recidivado de cabeça e pescoço como monoterapia, em pacientes adultos cujos tumores têm expressão PD-L1 com CPS) ≥ 1 , conforme determinado por um teste validado. Adicionalmente, o pembrolizumabe é indicado para o tratamento de primeira linha de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço metastático ou irressecável recidivado em combinação com quimioterapia de platina e fluorouracil (FU), em pacientes adultos
PBAC (Austrália)	Não recomendou o pembrolizumabe para tratamento de primeira linha de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1
ANMAT (Argentina)	Recomendou o pembrolizumabe em monoterapia ou combinado com quimioterapia para tratamento de primeira linha do câncer de cabeça e pescoço metastático ou recidivado

Fonte: elaboração própria.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 21/2024 esteve aberta durante o período de 05 a 14 de abril do mesmo ano e recebeu sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Participou do espaço a representante suplente da ação.

Em seu relato, a participante mencionou que o pai, de 75 anos, foi diagnosticado em abril de 2023 com câncer de pescoço metastático, momento em que realizou exames avaliativos para identificar qual tratamento seria realizado. Em julho do mesmo ano, seu pai realizou procedimento cirúrgico (esvaziamento cervical unilateral). Em decorrência da região alvo, considerou o procedimento muito invasivo, tendo em vista que o pai precisou realizar o procedimento de gastrostomia (GTT) para alimentação via sonda. A cirurgia foi seguida por radioterapia (40 sessões) e quimioterapia (10 sessões) associada ao cetuximabe. Este medicamento foi disponibilizado por plano privado de saúde. Além de não apresentar eventos adversos, considera que o medicamento contribuiu para evitar por mais tempo a GTT. A representante avalia que o tratamento foi fundamental para a melhora

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram realizadas meta-análises indiretas a partir de ECRs fase 3 com pacientes com CECP recidivado/metastático em primeira linha de tratamento, para avaliar a eficácia de tratamentos com cetuximabe em associação à quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe em associação à quimioterapia em comparação à quimioterapia à base de platina com 5-fluorouracil (P5FU). O tratamento com pembrolizumabe, seja associado à quimioterapia ou em monoterapia, foi associado aos maiores benefícios em termos de sobrevida global (SG) quando comparado à P5FU (HR 0,57; IC95% 0,43-0,75 e HR 0,65; IC95% 0,51-0,82, respectivamente). O tratamento com a associação entre cetuximabe e quimioterapia também foi mais eficaz que a quimioterapia isolada P5FU (HR 0,80) porém com IC 95% limítrofe (0,64-0,99). Para a SG, os resultados apresentaram alta certeza na evidência pelo GRADE.

Na meta-análise indireta para a população geral, os regimes de tratamentos com pembrolizumabe associado à quimioterapia e cetuximabe associado à quimioterapia foram associados aos maiores benefícios em termos de SLP quando comparados à P5FU (HR 0,51; IC95% 0,38-0,67 e HR 0,54; IC95% 0,43-0,67, respectivamente). O tratamento com pembrolizumabe em monoterapia também foi mais eficaz que a quimioterapia isolada P5FU (HR 0,70; IC95% 0,53-0,92). Para a SLP, foram identificadas algumas preocupações no domínio de risco de viés para o estudo EXTREME, e imprecisão para o resultado da comparação entre os regimes de tratamento com pembrolizumabe e P5FU vs cetuximabe e P5FU, resultado em uma certeza da evidência que variou de alta a moderada neste desfecho.

Com relação ao desfecho de segurança, os esquemas associados à quimioterapia com P5FU (pembrolizumabe + quimioterapia e cetuximabe + quimioterapia) não foram diferentes entre si e com perfis compatíveis com a quimioterapia isolada (RR 1,11; IC95% 0,96-1,28; e RR 1,07; IC95% 0,97-1,18, respectivamente). Já o tratamento com pembrolizumabe em monoterapia foi associado ao menor risco de EAs grau ≥ 3 quando comparado à quimioterapia (RR 0,26; IC95% 0,20-0,35).

No estudo de custo-efetividade, em simulação com horizonte de cinco anos, as intervenções com cetuximabe associado à quimioterapia, pembrolizumabe e pembrolizumabe associado à quimioterapia resultaram, no caso base, em incremento de efetividade (0,08, 0,11 e 0,16 AVAQs, respectivamente) quando comparadas à quimioterapia padrão. Porém, considerando os custos incrementais, as três intervenções resultaram em RCEIs acima do limiar de custo efetividade de R\$ 120.000 por AVAQ, proposto pelo MS (RCEI de R\$ 2.162.391, R\$ 2.545.679 e R\$ 1.852.042 por AVAQ). O

regime de tratamento com pembrolizumabe associado à quimioterapia resultou na RCEI mais favorável entre as intervenções avaliadas. Nas análises de sensibilidade observou-se grande variabilidade na RCEI relacionada ao parâmetro de HR da SG para as intervenções quando utilizados os limites inferior e superior do IC95%; todavia, em nenhum dos cenários as intervenções se mostraram custo-efetivas sob o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ. Não foram feitas análises de subgrupo na ACE para pacientes PD-L1 positivos uma vez que não foi possível estimar os HRs das intervenções comparados à quimioterapia padrão para esta população.

A estimativa de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos variou entre R\$ 1.571.172.517 (cenário apenas com cetuximabe + quimioterapia) e R\$ 3.275.769.465 (cenário com as três tecnologias incorporadas). Considerando apenas o subgrupo de pacientes PD-L1 positivos, a incorporação do pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia resultaria num impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 1.177.856.657.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 129ª Reunião da Conitec, realizada no dia 10 de maio de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS do cetuximabe e do pembrolizumabe para o tratamento sistêmico de primeira linha do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático, por considerar o alto custo das tecnologias, as razões de custo-efetividade e o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

16. REFERÊNCIAS

1. Döbróssy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2005 Jan [cited 2024 Feb 26];24(1):9–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785869/>
2. Bragante KC, Nascimento DM, Motta NW. Evaluation of acute radiation effects on mandibular movements of patients with head and neck cancer. *Braz J Phys Ther* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 26];16(2):141–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbfis/a/4bs7v7YGQZ6TvKMJwbBJQZg/?lang=en>
3. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2024 Feb 26];6(1):1–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00224-3>
4. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
5. Melo Filho MR de, Rocha BA, Pires MB de O, Fonseca ES, Freitas EM de, Martelli H, et al. Quality of life of patients with head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 26];79(1):82–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23503912/>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No 516, de 17 de junho de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Cabeça

- e Pescoço [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 26]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_cancercabecapesco_2015.pdf
7. Vergez S, Morinière S, Dubrulle F, Salaun PY, De Monès E, Bertolus C, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part I: Locoregional extension assessment: 2012 SFORL guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Feb 26];130(1):39–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347771/>
 8. de Bondt RBJ, Nelemans PJ, Hofman PAM, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JMA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Feb 26];64(2):266–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK74563/>
 9. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 1999 [cited 2024 Feb 26];23(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050806/>
 10. Kaanders JHAM, Jan Hordijk G. Carcinoma of the larynx: The Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2002 [cited 2024 Feb 26];63(3):299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142094/>
 11. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* [Internet]. 2000 [cited 2024 Feb 26];110(3 Pt 2 Suppl 93):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714711/>
 12. Keam B, Machiels JP, Kim HR, Licitra L, Gorusinski W, Gregoire V, et al. Pan-Asian adaptation of the EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *ESMO Open* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Feb 26];6(6):100309. Available from: </pmc/articles/PMC8710460/>
 13. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamento oncológicos - Cabeça e pescoço: doença recorrente metastática [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from:

https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---CCP-avancado-v5-FINAL.pdf

14. DATASUS/Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
15. CMED. Publicada em 12/04/2023 às 14h30min. [cited 2023 May 13]. Listas de preços de medicamentos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
16. Chaimani A CDLTHJSG. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 64 (updated August 2023) . Cochrane; 2023.
17. Caldwell DM, Dias S, Welton NJ. Extending Treatment Networks in Health Technology Assessment: How Far Should We Go? Value in Health. 2015 Jul;18(5):673–81.
18. Caldwell DM. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. Syst Rev. 2014 Dec 29;3(1):109.
19. Lau A, Yang W fa, Li KY, Su Y xiong. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 153, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
20. Wang H, Zheng Z, Zhang Y, Bian C, Bao J, Xin Y, et al. Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treatment efficacy and safety: a systematic review and network meta-analysis. Vol. 14, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media SA; 2023.
21. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized Comparison of Cisplatin Plus Fluorouracil and Carboplatin Plus Fluorouracil Versus Methotrexate in Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Southwest Oncology Group Study. Vol. 10, Journal of Clinical Oncology. 1992.
22. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer A bs tr ac t [Internet]. Vol. 359, N Engl J Med. 2008. Available from: www.nejm.org
23. Harrington KJ, Burtneß B, Greil ; Richard, Souli D, Tahara M, Gilberto De Castro ;, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2022;0. Available from: <https://doi>.

24. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
25. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):697–710.
26. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;41:2166–80. Available from: [https://doi](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.1511).
27. Psyrri A, Fayette J, Harrington K, Gillison M, Ahn MJ, Takahashi S, et al. Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study for the KESTREL Investigators. *Omsk Regional Oncology Dispensary* [Internet]. 2023;12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.008>
28. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
29. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2022 Jan 1;25(1):10–31.
30. Borse RH, Ramakrishnan K, Gandhi J, Dhankhar P, Chirovsky D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States. *J Med Econ*. 2022 Dec 31;25(1):954–65.
31. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
32. Tringale KR, Carroll KT, Zakeri K, Sacco AG, Barnachea L, Murphy JD. Cost-effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018 May

- 1 [cited 2024 Feb 26];110(5):479–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126314/>
33. Haddad R, Cohen EEW, Venkatachalam M, Young K, Singh P, Shaw JW, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck in the United States. *J Med Econ*. 2020 May 3;23(5):442–7.
34. Brasil, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência T e I Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil 1ª edição 1ª reimpressão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2021 May 15]. 1–74 p. Available from: www.saude.gov.br
35. Abrahão R, Perdomo S, Felipe L, Pinto R, Flávia ;, De Carvalho N, et al. Predictors of Survival After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in South America: The InterCHANGE Study. *JCO Global Oncol* [Internet]. 2020;6:486–535. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.10.16>
36. Guedes L, De Carvalho A, Pires C, Santiago L, Cláudia A, De Andrade M, et al. Head and neck cancer in Brazil [Internet]. Vol. 55, *Revista Cubana de Estomatología*. 2018. Available from: <http://scielo.sld.cu>
37. de Melo Alvarenga L, Torreglosa Ruiz M, Cristina Pavarino-Bertelli É, José Cabral Ruback M, Victor Maniglia J, Maria Goloni-Bertollo E. Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of Northwestern São Paulo State Summary [Internet]. Vol. 74, *BRAZILIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY*. Available from: <http://www.rborl.org.br/>
38. Faraji F, Cohen EEW, Guo TW. Evolving treatment paradigms in recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: the emergence of immunotherapy. *Transl Cancer Res*. 2023 May;12(5):1353–8.
39. Ionna F, Bossi P, Guida A, Alberti A, Muto P, Salzano G, et al. Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Big and Intriguing Challenge Which May Be Resolved by Integrated Treatments Combining Locoregional and Systemic Therapies. *Cancers (Basel)*. 2021 May 14;13(10):2371.
40. Mishra PS, Sidhu A, Dwivedi G, Mulajker DS, Awasthi S. Determining PD-L1 expression in head and neck squamous cell carcinoma using immunohistochemistry. *Indian J Cancer*. 2022;59(4):474–9.

41. National Cancer Institute (NIH). Definition of overall survival - NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search/overall%20survival/?searchMode=Begins>
42. National Cancer Institute (NIH). Definition of progression-free survival - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>
43. National Cancer Institute (NIH). Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-event>
44. Cancer Research UK. What do clinical trial results mean? [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/clinical-trial-results/what-do-clinical-trial-results-mean-0>
45. National Cancer Institute (NIH). Definition of quality of life - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/quality-of-life>
46. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):1–10.
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210.
48. Home | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
49. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online).* 2011 Oct 29;343(7829).
50. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ.* 2019;366:1–8.
51. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern - Switzerland: SRSB Annual Meeting 2021; 2021.

52. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
53. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.

Relatório preliminar

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	84
Figura A 2. Risco de viés por estudo e desfecho.	93
Figura A 3. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho SG.	94
Figura A 4. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (MTX) para o desfecho de SG.	96
Figura A 5. Diagrama da meta-análise indireta para o desfecho SLP.	96
Figura A 6. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho eventos adversos grau ≥ 3	98
Figura A 7. Curvas de sobrevida global estimadas para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME.	100
Figura A 8. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME.	100
Figura A 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade considerando cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia versus quimioterapia padrão P5FU.	106

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca.	79
Quadro A 2. Estudos primários identificados nas revisões sistemáticas e na busca da literatura, elegíveis ao PTC.	85
Quadro A 3. Estudos não incluídos na meta-análise com os motivos.	87
Quadro A 4. Características dos estudos incluídos na síntese quantitativa.	88
Quadro A 5. Extração dos dados de HR para os desfechos de interesse.	91
Quadro A 6. Extração dos dados de sobrevida global mediana.	91
Quadro A 7. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME.	101
Quadro A 8. Custos de eventos adversos utilizado nas avaliações econômicas.	102
Quadro A 9. Custos da doença pré progressão, por ciclo.	102
Quadro A 10. Custos da doença pós progressão, por ciclo.	103
Quadro A 11. Proporção de CECP por localização anatômica.	105

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. League table para o desfecho sobrevida global.	95
Tabela A 2. League table para o desfecho sobrevida livre de progressão.	97
Tabela A 3. Ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3	98
Tabela A 4. League table para o desfecho ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3	99
Tabela A 5. Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário.	106

APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas

Critério de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por indivíduos com CECP recidivado ou metastático.

Conjunto de tecnologias de interesse

O conjunto de tecnologias de interesse é composto pelos medicamentos priorizado para avaliação na população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas, e pelas intervenções atualmente disponíveis no SUS para a população em questão:

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são o cetuximabe associado à quimioterapia à base de platina e o pembrolizumabe em monoterapia ou associado à quimioterapia.

Comparadores

O comparador alvo deste PTC é a quimioterapia atualmente disponível no SUS para os pacientes com CECP recidivado ou metastático: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil (P5FU) ou metotrexato (MTX).

Conjunto suplementar

Considerando a necessidade de elaborar uma meta-análise em rede e considerando o melhor desempenho da rede, bem como as recomendações da Colaboração Cochrane, foram consideradas outras tecnologias como conjunto suplementar além do conjunto de tecnologias de interesse (intervenções e comparadores) (16–18).

Estas tecnologias foram mapeadas a partir de buscas simples na literatura e em diretrizes clínicas. Foram identificadas as seguintes tecnologias com evidências para a população de interesse e com potencial para compor o conjunto suplementar de evidência: panitumumabe associado à P5FU, nivolumabe + ipilimumabe e durvalumabe com ou sem tremelimumabe.

Desfechos

Em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia e segurança elencados pelos especialistas. Adicionalmente, o grupo elaborador optou por acrescentar evidências sobre eventos adversos gerais e taxa de resposta objetiva, como desfecho secundário, pelo seu potencial utilidade para o desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista tratar-se de um desfecho intermediário robusto para avaliar o desempenho (taxa de resposta) do novo tratamento. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

- Sobrevida Global (SG): definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar(41).
- Sobrevida Livre de Progressão (SLP): definido como o período durante e após o tratamento do câncer, em que um paciente vive com a doença, mas ela não piora. Em um ensaio clínico, medir a sobrevida livre de progressão é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona(42).
- Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 (43).

Desfechos secundários:

- Taxa de resposta objetiva: Muitos estudos usam os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) para analisar como o tratamento funciona (resposta). De acordo com os critérios RECIST, a área do câncer é medida antes e depois do tratamento, para ver o quanto o tamanho do câncer mudou. As respostas podem ser classificadas como(44):
 - Resposta completa: Não há sinais de câncer nos exames realizados
 - Resposta parcial: O câncer encolheu em pelo menos um terço (30%) e não há sinais de que o câncer tenha crescido em qualquer outro lugar do corpo
 - Doença estável: O câncer permaneceu do mesmo tamanho, não melhorou nem piorou
 - Progressão da doença: O câncer cresceu em pelo menos um quinto (20%) ou há novas áreas de câncer
 - Taxa de resposta geral: O número total de pessoas cujo câncer desapareceu (uma resposta completa) ou diminuiu (uma resposta parcial).

- Eventos adversos gerais: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento.
- Qualidade de vida: Muitos ensaios clínicos avaliam os efeitos do câncer e seu tratamento na qualidade de vida. Esses estudos medem aspectos da sensação de bem-estar de um indivíduo e da capacidade de realizar atividades da vida diária(45).

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS, enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em março de 2024 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE, CENTRAL Cochrane e LILACS, sem restrição quanto ao idioma dos registros. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O Quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A 1. Estratégia de busca

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed 93	("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
EMBASE 200	'head and neck squamous cell carcinoma'/syn AND (((double NEXT/1 blind*):de,ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR blind*:ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim)

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importando para o Rayyan, onde duplicatas foram identificadas e removidas (46). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan (47) e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3 incluídos nas revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por não apresentar as comparações de interesse, este PTC foi conduzido considerando os ECR identificados a partir das revisões sistemáticas.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov* (48) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço tratamento como comparador, quando pertinente;

cointervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características de baseline; cegamento de participantes; análise por *Intention-to-treat* (ITT); desvios e desequilíbrio de cointervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.

ii) Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado serão coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada, sexo; idade média, estado histológico da doença, e escala de desempenho *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG).

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): diferença média, desvio-padrão (DP), n e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre de progressão radiológica e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (80) sempre que possível.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (49). A avaliação é estruturada em cinco domínios: [1] processo de randomização, [2] desvios das intervenções pretendidas, [3] desfecho incompleto, [4] mensuração do resultado e [5] seleção do resultado reportado, através do qual o viés pode ser introduzido em um ensaio. Cada domínio foi classificado como tendo "baixo risco" (+), "alto risco" (-) ou risco incerto (?) de viés. Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados seria utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(50) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise dos dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para síntese dos dados, meta-análises indiretas foram conduzidas após a avaliação de homogeneidade que foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (tempo de seguimento, idade, ECOG e Gleason score).

Meta-análises indiretas foram conduzidas no *web* aplicativo NMAstudio (51), considerando abordagem frequentista. Desfechos binários de sobrevida (HR: *hazard ratio*) foram sumarizados e transformados em estimativa de efeito e respectiva erro padrão, enquanto desfechos binários de eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. Não foi possível avaliar a inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas, uma vez que a meta-análise não gerou um *loop*. Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, risco relativo (RR) para eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group* (52), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (53). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de

publicação). Apenas desfechos primários do PTC foram avaliados segundo a qualidade da evidência.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

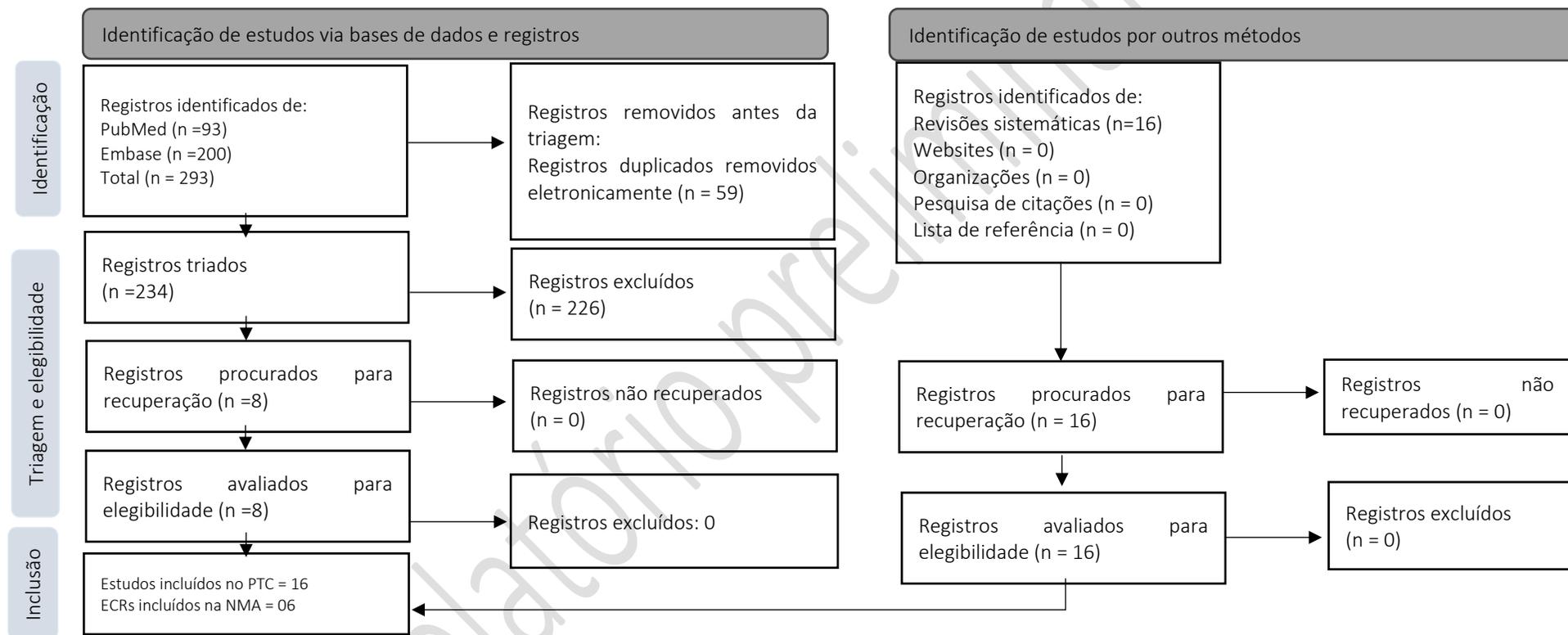


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Estudos primários incluídos elegíveis

Dentre os seis ECRs incluídos nas meta-análises indiretas, três avaliaram os seguintes medicamentos do conjunto de tecnologias interesse para pacientes com CECP recidivado metastático como primeira linha de tratamento:

- Metotrexato versus cisplatina/carboplatina com 5FU (P5FU) (21);
- Cetuximabe+P5FU versus P5FU (estudo EXTREME; NCT00122460) (22)
- Pembrolizumabe versus pembrolizumabe+P5fU versus (estudo KEYNOTE-048; NCT02358031) (23,24);

Os outros três ECRs incluídos avaliaram os seguintes medicamentos do conjunto complementar para pacientes com CECP recidivado metastático como primeira linha de tratamento:

- Panitumumabe+P5FU versus P5FU (estudo SPECTRUM; NCT00460265) (25);
- Nivolumabe + ipilimumabe versus cetuximabe+P5FU (estudo CheckMate-651; NCT02741570) (26);
- Durvalumabe versus durvalumabe + tremelimumabe versus cetuximabe+P5FU (estudo KESTREL; NCT02551159) (27).

Quadro A 2. Estudos primários identificados nas revisões sistemáticas e na busca da literatura, elegíveis ao PTC

Autor	Ano	Título
Forastiere et al	1992	Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study.
Jacobs et al	1992	A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck
Clavel et al	1994	Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck
Schrijvers et al	1998	Phase III Trial of Modulation of Cisplatin/Fluorouracil Chemotherapy by Interferon Alfa-2b in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer
Forastiere et al	2001	Phase III Comparison of High-Dose Paclitaxel + Cisplatin + Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Low-Dose Paclitaxel + Cisplatin in Advanced Head and Neck Cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393
Burtner et al	2005	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
Fountzilias et al	2006	Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group

Vermor ken et al	2008	Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer
Urba et al	2012	Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer
Vermor ken et al	2013	Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial
Guo et al	2021	First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial
Haddad	2022	Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651
Patil	2022	Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study
Psyrrri	2023	Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study
Burtnes s/Harrin gton	2019/2023	Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study
Guigay	2024	Cetuximab versus methotrexate in first-line treatment of older, frail patients with inoperable recurrent or metastatic head and neck cancer (ELAN UNFIT): a randomised, open-label, phase 3 trial

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Estudos não incluídos na meta-análise indireta

Estudos elegíveis, mas não incluídos na síntese quantitativa, com os motivos, são apresentados a seguir.

Quadro A 3. Estudos não incluídos na meta-análise com os motivos

Autor, ano	Título	Motivo de não inclusão na NMA
Jacobs et al 1992	A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck	Não reporta/avalia HR de SG e SLP
Clavel et al 1994	Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck	Não reporta/avalia HR de SG e SLP
Schrijvers et al 1998	Phase III Trial of Modulation of Cisplatin/Fluorouracil Chemotherapy by Interferon Alfa-2b in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer	Não reporta/avalia HR de SG e SLP
Forastiere et al 2001	Phase III Comparison of High-Dose Paclitaxel + Cisplatin + Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Low-Dose Paclitaxel + Cisplatin in Advanced Head and Neck Cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393	Não possui conexões na rede; avalia redução de dose
Burtneess et al 2005	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	Não possui conexões na rede
Fountzilias et al 2006	Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group	Não possui conexões na rede
Urba et al 2012	Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer	Não possui conexões na rede
Guo et al 2021	First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial	NÃO (intransitividade); obs: protocolo de quimioterapia com redução de dose; diferenças étnicas (chineses)
Patil 2022	Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study	Não possui conexões na rede
Guigay 2024	Cetuximab versus methotrexate in first-line treatment of older, frail patients with inoperable recurrent or metastatic head and neck cancer (ELAN UNFIT): a randomised, open-label, phase 3 trial	NÃO (intransitividade); avalia pacientes idosos e frágeis; Cetuximabe monoterapia

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 5 – Características dos estudos incluídos na meta-análise indireta

Quadro A 4. Características dos estudos incluídos na síntese quantitativa.

Publicação / Estudo / Delineamento	População	Alternativas e nº de pacientes	Posologia	Características população
Forastiere et al 1992 ECR fase 3 aberto (21)	Paciente com CECP comprovado histologicamente recidivado após tentativa de cura com cirurgia e radioterapia (RT) ou doença recém-diagnosticada com metástases à distância. Os pacientes com doença recidivado não receberam quimioterapia prévia para o tratamento da recorrência, embora pudessem ter recebido quimioterapia de indução 6 ou mais meses antes da entrada no estudo. Todos os pacientes deveriam ter doença mensurável, expectativa de vida de pelo menos 12 semanas e status de desempenho de 0, 1 ou 2 nos critérios SWOG.	CP-5FU n=87 CBP-5FU n=86 MTX: n=88	Cisplatina 100 mg/m ² IV D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 repetido a cada 21 dias Carboplatina 300 mg/m ² IV D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 repetido a cada 28 dias Metotrexato 40 mg/m ² IV semanalmente	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 61 • Sexo masculino (%): 84,3 • ECOG 0 (%): NA • ECOG 1 (%): NA • Metastático (%): 7,0 • HPV p-16 positivo (%): NA
Vermorken et al 2008 (22) EXTREME / NCT00122460 ECR fase 3 aberto	Adultos com CECP R/M enelegíveis para terapia local; pelo menos uma lesão mensurável TC ou RM; pontuação de desempenho de Karnofsky igual ou superior a 70; função hematológica, renal e hepática adequada; e tecido tumoral que disponível para avaliação da expressão de EGFR.	Cetux-P-5FU n=222 P-5FU n=220	Cisplatina 100 mg/m ² IV D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 + Cetuximabe 400 mg/m ² dose de ataque, seguido de 250 mg/m ² semanal Repetir o ciclo a cada 28 dias	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 56 • Sexo masculino (%): 89 • ECOG 0 (%): NA • ECOG 1 (%): NA • Metastático (%): 47,5 • HPV p-16 positivo (%): NA
Vermorken et al 2013 (25)	Adultos com CECP R/M incurável por cirurgia ou radioterapia; ECOG de 1 ou menos; e função hematológica, renal, hepática e cardíaca adequada. Os pacientes foram excluídos se tivessem recebido quimioterapia sistêmica	Pani-P-5FU n=327 P-5FU n=330	Cisplatina 100mg/m ² dia 1 + 5FU 1.000mg/m ² dia 1-4 + Panitumumabe 9 mg/kg dia 1 cada ciclo	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 59 • Sexo masculino (%): 87 • ECOG 0 (%): 30

SPECTRUM / NCT00460265 ECR fase 3 aberto	anterior para CECP R/M (a menos que parte do tratamento multimodal para CECP locorregionalmente avançado tenha sido concluído mais de 6 meses antes da entrada no estudo)		Até a progressão da doença ou por um máximo de seis ciclos de 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 1 (%): 89 • Metastático (%): 36,5 • HPV p-16 positivo (%): 15,0
Haddad 2022 CheckMate 651 / NCT02741570 ECR fase 3 aberto	Adultos com CECP R/M confirmado histologicamente da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe não passíveis de terapia curativa, doença mensurável de acordo com RECIST v1.1,22 tumor documentado PD-L1 e HPV (p16 para câncer de orofaringe), ECOG 0-1, nenhuma terapia sistêmica anterior no cenário R/M e nenhum tratamento prévio com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico.	Nivo-Ipi n=472 Cetux-P-5FU n=475	Nivolumabe 3 mg/kg IV uma vez a cada 2 semanas + ipilimumabe 1 mg/kg IV uma vez a cada 6 semanas. Cisplatina 100 mg/m ² IV no D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 + Cetuximabe 400 mg/m ² dose de ataque seguido de 250 mg/m ² semanal Tratamento até progressão da doença, toxicidade ou no máximo 2 anos.	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 62 • Sexo masculino (%): 82 • ECOG 0 (%): 34,3 • ECOG 1 (%): 65,3 • Metastático (%): 39,7 • HPV p-16 positivo (%): 19,2
Psyrrri 2023 (27) KESTREL / NCT02551159 ECR fase 3 aberto	Adultos com com CECP R/M confirmado histologicamente da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe ou laringe não passíveis de terapia curativa; os pacientes eram elegíveis se não tivessem recebido terapia sistêmica prévia para doença R/M, a menos que fosse administrada como parte do tratamento multimodal para doença localmente avançada ou recidivado, e a recorrência tivesse ocorrido >6 meses após a última dose de platina.	Durva-Treme n=413 Durva n=204 Cetux-P-5FU n=206	Durvalumabe 1500 mg a cada 4 semanas com ou sem tremelimumabe 75 mg a cada 4 semanas, máximo 4 doses Cisplatina 100 mg/m ² IV D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 + Cetuximabe 400 mg/m ² dose de ataque, seguido de 250 mg/m ² semanal	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 61 • Sexo masculino (%): 84,5 • ECOG 0 (%): 36,4 • ECOG 1 (%): 63,6 • Metastático (%): 67 • HPV p-16 positivo (%): 14,6
Burtness 2019/Harrington 2023(23) KEYNOTE-048 / NCT02358031	Adultos com CECP R/M não tratado anteriormente da orofaringe (expressão conhecida de p16), cavidade oral, hipofaringe ou laringe, que era incurável por terapia local.	Pembro n=301 Pembro-P-5FU n=281 Cetux-P-5FU n=300	Pembrolizumabe 200mg a cada 3 semanas até progressão, toxicidade ou 35 semanas; Cisplatina 100 mg/m ² IV no D1 + 5FU 1000 mg/m ² IV contínuo do D1 ao D5 +	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 61 • Sexo masculino (%): 84 • ECOG 0 (%): 39 • ECOG 1 (%): 61

ECR fase 3 aberto

Cetuximabe 400 mg/m² dose de ataque seguido de 250 mg/m² semanal até progressão, toxicidade ou decisão do participante

- Metastático (%): 70
- HPV p-16 positivo (%): 22

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Relatório preliminar

Quadro A 5. Extração dos dados de HR para os desfechos de interesse.

Estudo	Publicação	Experimental	Comparador	Desfecho	HR (IC95%)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO	CETUX+P5FU	SG	0,81 (0,68-0,97)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO	CETUX+P5FU	SLP	1,29 (1,09-1,53)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	SG	0,71 (0,59-0,85)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	SLP	0,94 (0,79-1,12)
EXTREME	Vermorken et al 2008	CETUX+P5FU	P5FU	SG	0,80 (0,64-0,99)
EXTREME	Vermorken et al 2008	CETUX+P5FU	P5FU	SLP	0,54 (0,43-0,67)
SPECTRUM	Vermorken et al 2013	PANI+P5FU	P5FU	SG	0,69 (0,45-1,07)
SPECTRUM	Vermorken et al 2013	PANI+P5FU	P5FU	SLP	0,78 (0,66-0,92)
CheckMate 651	Haddad et al 2022	NIVO+IPI	CETUX+P5FU	SG	0,80 (0,68-0,92) ¹
CheckMate 651	Haddad et al 2022	NIVO+IPI	CETUX+P5FU	SLP	1,41 (1,21-1,65)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA	CETUX+P5FU	SG	1.03 (0.83-1.27)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA	CETUX+P5FU	SLP	1,36 (1,10-1,68)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA+TREME	CETUX+P5FU	SG	1.04 (0.87-1.25)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA+TREME	CETUX+P5FU	SLP	1,27 (1,06-1,53)
Forastiere	Forastiere 1992	P5FU	MTX	SG	0,88 (0,65-1,20)
Forastiere	Forastiere 1992	P5FU	MTX	SG	0,97 (0,72-1,31)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPr: sobrevida livre de progressão. ¹ Análise ajustada devido a grande proporção de pacientes no braço comparador que receberam imunoterapias subsequentes.

Quadro A 6. Extração dos dados de sobrevida global mediana.

Estudo	Publicação	Experimental	Sobrevida mediana em meses (IC95%)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO	11,5 (10,3-13,5)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	PEMBRO+P5FU	13,0 (10,9-14,7)
KEYNOTE048	Harrington et al 2023	CETUX+P5FU	10,7 (9,3-12,1)
EXTREME	Vermorken et al 2008	CETUX+P5FU	10,1 (8,6-11,2)
EXTREME	Vermorken et al 2008	P5FU	7,4 (6,4-8,3)
SPECTRUM	Vermorken et al 2013	PANI+P5FU	11,1 (9,8-12,2)
SPECTRUM	Vermorken et al 2013	P5FU	9,0 (8,1-11,2)
CheckMate 651	Haddad et al 2022	NIVO+IPI	12,4 (NI)
CheckMate 651	Haddad et al 2022	CETUX+P5FU	10,8 (NI)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA	9,9 (8,9-11,9)
KESTREL	Psyrrri et al 2023	DURVA+TREME	10,7 (9,6-12,2)

KESTREL	Psyrrri et al 2023	CETUX+P5FU	10,3 (9,0-12,1)
Forastiere	Forastiere 1992	P5FU	6,6 cisplatina (NI); 5,0 carboplatina (NI)
Forastiere	Forastiere 1992	MTX	5,6

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** NI: não informado

Relatório preliminar

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizados

No geral os desfechos avaliados nos ECRs apresentaram baixo risco de viés a algumas preocupações, conforme apresentado na Figura abaixo. O conhecimento da intervenção designada pode introduzir um viés, por isso é importante ocultar (cegar) a intervenção recebida dos envolvidos em um ensaio clínico (pacientes, provedor de intervenção e avaliador de resultados). Os estudos abertos nos quais o desfecho de SLP foi avaliado por comitê independente não foram rebaixados quanto ao risco de viés no domínio de mensuração do desfecho.

O Keynote-048 foi um estudo aberto em que tanto os participantes quanto os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes. O desfecho de qualidade de vida mostrou algumas preocupações relacionadas ao viés na medição do resultado devido à falta de cegamento tanto dos participantes quanto dos cuidadores e pessoas que realizaram as intervenções. O desfecho qualidade de vida também apresentou algumas preocupações relacionadas ao domínio desfecho incompleto. No início do estudo, $\geq 94\%$ dos pacientes preencheram os questionários de resultados relatados pelo paciente e $\geq 79\%$ em todos os grupos de tratamento na semana 15. Nenhum cálculo formal de poder estatístico foi realizado para os resultados de qualidade de vida.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	KEYNOTE048	PEMBRO	CETUX+P5FU	SG	1	+	+	+	+	+	+
2	KEYNOTE048	PEMBRO	CETUX+P5FU	SLP	1	+	+	+	+	+	+
3	KEYNOTE048	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	SG	1	+	+	+	+	+	+
4	KEYNOTE048	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	SLP	1	+	+	+	+	+	+
5	EXTREME	CETUX+P5FU	P5FU	SG	1	+	+	+	+	+	+
6	EXTREME	CETUX+P5FU	P5FU	SLP	1	+	+	+	!	+	!
7	SPECTRUM	PANI+P5FU	P5FU	SG	1	+	+	!	+	+	!
8	SPECTRUM	PANI+P5FU	P5FU	SLP	1	+	+	!	+	+	!
9	CheckMate 651	NIVO+IPI	CETUX+P5FU	SG	1	+	+	+	+	+	+
10	CheckMate 651	NIVO+IPI	CETUX+P5FU	SLP	1	+	+	+	+	+	+
11	KESTREL	DURVA	CETUX+P5FU	SG	1	!	+	!	+	+	!
12	KESTREL	DURVA	CETUX+P5FU	SLP	1	!	+	!	!	+	!
13	KESTREL	DURVA+TREME	CETUX+P5FU	SG	1	!	+	!	+	+	!
14	KESTREL	DURVA+TREME	CETUX+P5FU	SLP	1	!	+	!	!	+	!
15	Forastiere	P5FU	MTX	SG	1	!	!	+	+	+	!
16	Forastiere	P5FU	MTX	SG	1	!	!	+	+	+	!
17	KEYNOTE048	PEMBRO	CETUX+P5FU	Eas graves	1	+	+	+	+	+	+
18	KEYNOTE048	PEMBRO	CETUX+P5FU	QV	1	+	+	!	!	+	!
19	KEYNOTE048	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	Eas graves	1	+	+	+	+	+	+
20	KEYNOTE048	PEMBRO+P5FU	CETUX+P5FU	QV	1	+	+	!	!	+	!
21	EXTREME	CETUX+P5FU	P5FU	Eas graves	1	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figura A 2. Risco de viés por estudo e desfecho.

D: domínios, EAs: eventos adversos, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Resultados detalhados das meta-análises indiretas

Sobrevida Global (SG)

Seis (KEYNOTE-048, SPECTRUM, EXTREME, Forastiere 1992, CheckMate-651, KESTREL) ECRs, foram combinados numa meta-análise indireta para o desfecho de SG e a estrutura da rede está apresentada a figura a seguir.

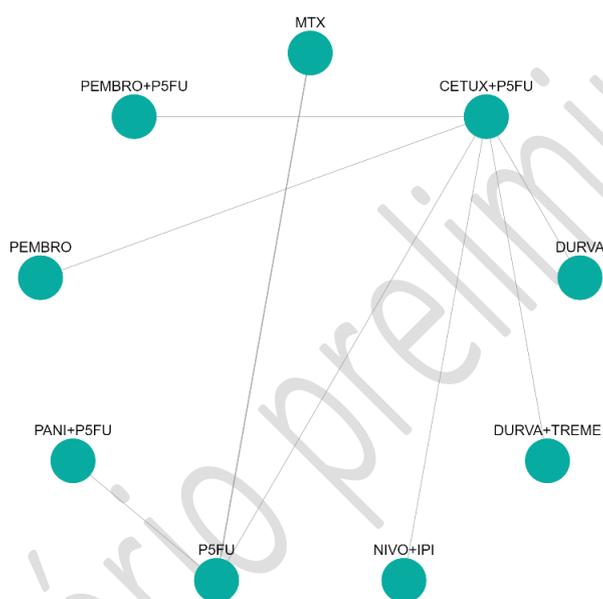


Figura A 3. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho SG.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Para comparar a eficácia do cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia comparados à quimioterapia sozinha (carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil, P5FU ou metotrexato, MTX), um gráfico de floresta foi elaborado.

Tabela A 1. League table para o desfecho sobrevida global.

Tratamento	p-score	CETUX+P5FU	DURVA	DURVA+TREME	MTX	NIVO+IPI	P5FU	PANI+P5FU	PEMBRO	PEMBRO+P5FU
CETUX+P5FU	0,47	CETUX+P5FU	0,96 (0,80-1,15)	0,97 (0,78-1,20)	-	1,05 (0,89-1,25)	0,80 (0,64-0,99)	-	1,23 (1,13-1,35)	1,41 (1,17-1,69)
DURVA	0,39	-	DURVA	-	-	-	-	-	-	-
DURVA+TREME	0,41	-	1,01 (0,76-1,34)	DURVA+TREME	-	-	-	-	-	-
MTX	0,06	0,74 (0,55-1,00)	0,77 (0,54-1,10)	0,76 (0,53-1,11)	MTX	-	1,08 (0,87-1,34)	-	-	-
NIVO+IPI	0,57	-	1,09 (0,85-1,41)	1,08 (0,82-1,43)	1,42 (1,00-2,02)	NIVO+IPI	-	-	-	-
P5FU	0,13	-	0,83 (0,63-1,10)	0,82 (0,61-1,12)	-	0,76 (0,58-1,00)	P5FU	1,45 (0,94-2,22)	-	-
PANI+P5FU	0,68	1,16 (0,71-1,87)	1,20 (0,72-2,01)	1,19 (0,70-2,02)	1,56 (0,97-2,53)	1,10 (0,66-1,83)	-	PANI+P5FU	-	-
PEMBRO	0,83	-	1,28 (1,05-1,57)	1,27 (1,01-1,60)	1,67 (1,21-2,29)	1,17 (0,97-1,43)	1,54 (1,22-1,95)	1,07 (0,65-1,75)	PEMBRO	-
PEMBRO+P5FU	0,96	-	1,46 (1,13-1,89)	1,45 (1,10-1,92)	1,90 (1,33-2,72)	1,34 (1,04-1,72)	1,76 (1,32-2,34)	1,22 (0,73-2,04)	1,14 (0,93-1,40)	PEMBRO+P5FU

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. As cores representam o risco de viés de acordo com o Rob 2.0, sendo verde, baixo risco de viés e amarelo, algumas preocupações. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Considerando as recomendações da DDT vigente de CECP, foram feitas comparações com quimioterapia com metotrexato (MTX), apresentada no gráfico de floresta a seguir.

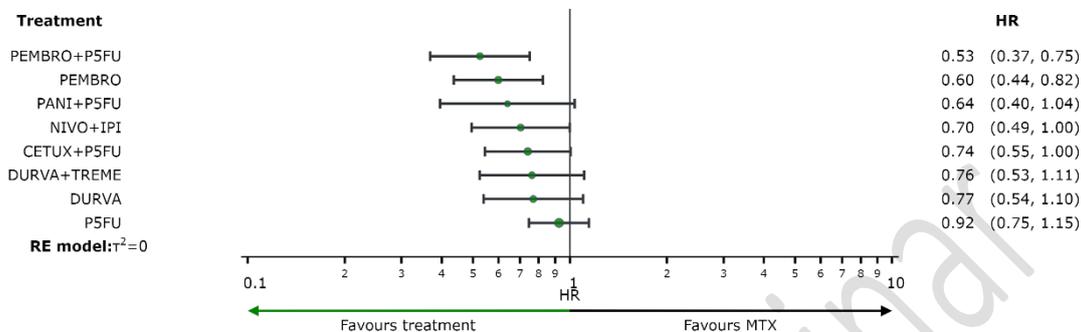


Figura A 4. Gráfico de floresta mostrando comparações com quimioterapia (MTX) para o desfecho de SG.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Cinco (KEYNOTE-048, SPECTRUM, EXTREME, CheckMate-651, KESTREL) ECRs, foram combinados numa meta-análise indireta para o desfecho de SLP e a estrutura da rede está apresentada a figura a seguir.

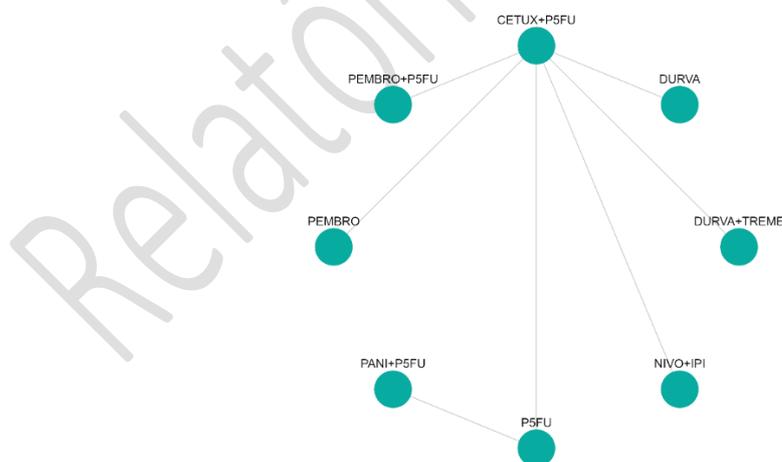


Figura A 5. Diagrama da meta-análise indireta para o desfecho SLP.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Tabela A 2. League table para o desfecho sobrevida livre de progressão.

Tratamento	P-score	CETUX+P5FU	DURVA	DURVA+TREME	NIVO+IPI	P5FU	PANI+P5FU	PEMBRO	PEMBRO+P5FU
CETUX+P5FU	0,87	CETUX+P5FU	0,74 (0,59-0,91)	0,79 (0,66-0,95)	0,71 (0,61-0,83)	0,54 (0,43-0,67)	-	0,78 (0,65-0,92)	1,06 (0,89-1,27)
DURVA	0,38	-	DURVA	-	-	-	-	-	-
DURVA+TREME	0,51	-	1,07 (0,81-1,42)	DURVA+TREME	-	-	-	-	-
NIVO+IPI	0,31	-	0,96 (0,74-1,25)	0,90 (0,71-1,15)	NIVO+IPI	-	-	-	-
P5FU	0,02	-	0,73 (0,54-1,00)	0,69 (0,51-0,91)	0,76 (0,58-1,00)	P5FU	1,45 (0,94-2,22)	-	-
PANI+P5FU	0,49	0,78 (0,48-1,27)	1,06 (0,63-1,80)	0,99 (0,59-1,66)	1,10 (0,66-1,83)	-	PANI+P5FU	-	-
PEMBRO	0,48	-	1,05 (0,80-1,38)	0,98 (0,77-1,26)	1,09 (0,87-1,38)	1,44 (1,09-1,90)	0,99 (0,59-1,66)	PEMBRO	-
PEMBRO+P5FU	0,95	-	1,45 (1,10-1,90)	1,35 (1,05-1,74)	1,50 (1,19-1,89)	1,97 (1,49-2,61)	1,36 (0,81-2,28)	1,37 (1,08-1,75)	PEMBRO+P5FU

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. As cores representam o risco de viés de acordo com o Rob 2.0, sendo verde, baixo risco de viés e amarelo, algumas preocupações. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Eventos Adversos de Grau ≥ 3

A taxa de eventos adversos grau ≥3 para os sete estudos que reportaram este desfecho está descrita na tabela a seguir.

Tabela A 3. Ocorrência de eventos adversos grau ≥3.

Estudo	Intervenção	Nº EAs grau ≥3	Nº pacientes na análise
KEYNOTE048	PEMBRO	51	300
KEYNOTE048	PEMBRO+P5FU	198	276
KEYNOTE048	CETUX+P5FU	199	287
SPECTRUM	PANI+P5FU	219	325
SPECTRUM	P5FU	214	325
EXTREME	CETUX+P5FU	179	219
EXTREME	P5FU	164	215
CheckMate 651	NIVO+IPI	132	468
CheckMate 651	CETUX+P5FU	312	441
KESTREL	DURVA+TREME	190	408
KESTREL	DURVA	80	202
KESTREL	CETUX+P5FU	135	196

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.



Figura A 6. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho eventos adversos grau ≥3.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

Tabela A 4. League table para o desfecho ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 .

Tratamento	p-score	CETUX+P5FU	DURVA	DURVA+TREME	NIVO+IPI	P5FU	PANI+P5FU	PEMBRO	PEMBRO+P5FU
CETUX+P5FU	0,15	CETUX+P5FU	1,74 (1,43-2,11)	1,48 (1,29-1,70)	2,51 (2,14-2,93)	1,07 (0,97-1,18)	'	4,08 (3,14-5,30)	0,97 (0,87-1,08)
DURVA	0,71		DURVA	0,85 (0,70-1,04)					
DURVA+TREME	0,58			DURVA+TREME					
NIVO+IPI	0,86		1,44 (1,12-1,85)	1,70 (1,37-2,09)	NIVO+IPI				
P5FU	0,36		0,62 (0,50-0,77)	0,72 (0,61-0,86)	0,43 (0,36-0,51)	P5FU	0,98 (0,88-1,09)		
PANI+P5FU	0,27	1,05 (0,90-1,21)	0,60 (0,47-0,77)	0,71 (0,58-0,87)	0,42 (0,34-0,52)		PANI+P5FU		
PEMBRO	1,00		2,35 (1,69-3,25)	2,76 (2,05-3,71)	1,63 (1,20-2,21)	3,81 (2,88-5,03)	3,90 (2,89-5,26)	PEMBRO	0,24 (0,18-0,31)
PEMBRO+P5FU	0,08		0,56 (0,45-0,69)	0,65 (0,55-0,78)	0,39 (0,32-0,47)	0,90 (0,78-1,04)	0,92 (0,77-1,11)	-	PEMBRO+P5FU

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** CETUX: cetuximabe; DURVA: durvalumabe; IPI: ipilimumabe; MTX: metotrexato; NIVO: nivolumabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; P5FU: carboplatina ou cisplatina com 5-fluorouracil; TREME: tremelimumabe.

APÊNDICE 7 – Curvas de SLP e SG e critérios de AIC/BIC

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

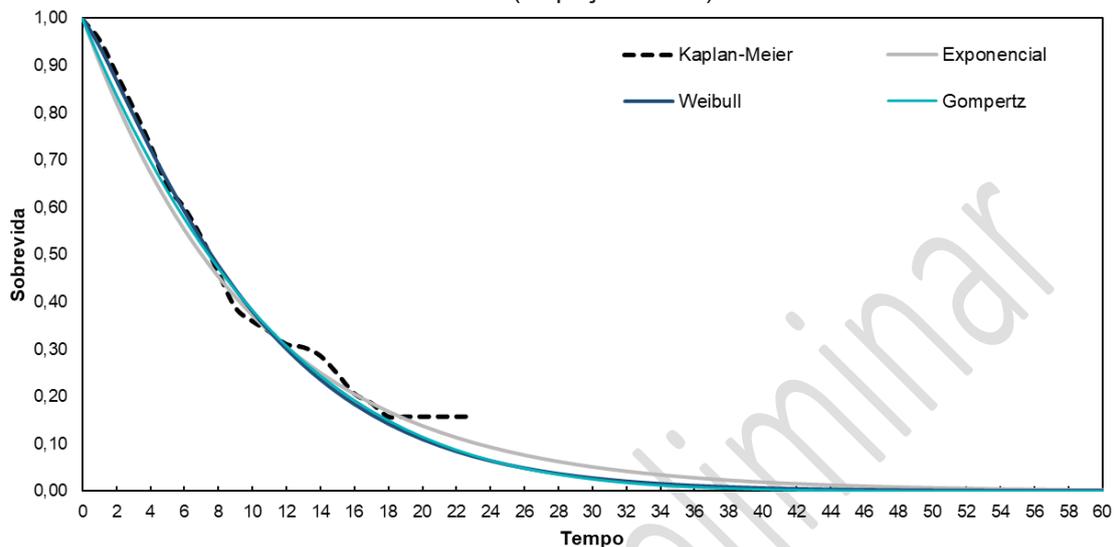


Figura A 7. Curvas de sobrevida global estimadas para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

Extrapolação com curvas de sobrevida
(Inspeção visual)

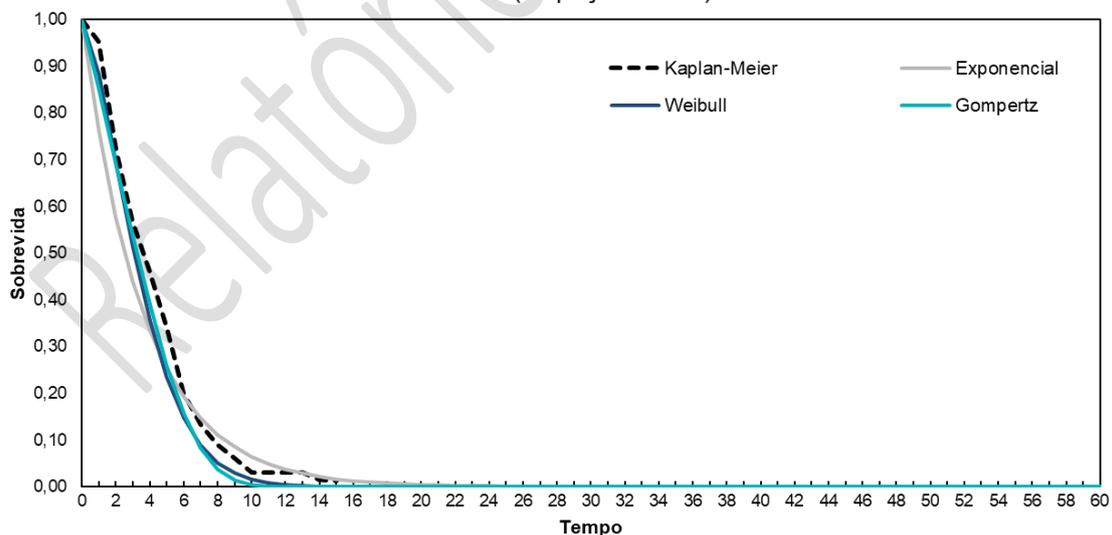


Figura A 8. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Quadro A 7. AIC/BIC e parâmetros das curvas estimados para SG e SLP para quimioterapia padrão com P5FU a partir do estudo EXTREME

	exponencial	weibull	gompertz
Intercepto	2,3121	2,328925	-
Escala	1,0000	0,837922	-
shape	-	-	0,0225
rate	-	-	0,0856
AIC	984,7468	980,2784	984,6564
BIC	988,0796	986,9438	991,3218
Lambda	0,0991	0,0621	-
Gamma	1,0000	1,1934	-
Intercepto	1,2936	1,364387	-
Escala	1,0000	0,657504	-
shape	-	-	0,2276
rate	-	-	0,1445
AIC	646,3516	619,1708	611,3443
BIC	649,6987	625,8650	618,0385
Lambda	0,2743	0,1255	-
Gamma	1,0000	1,5209	-

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 8 – Custos aplicados nas análises econômicas

Quadro A 8. Custos de eventos adversos utilizado nas avaliações econômicas

	Código	Frequência	Custo unitário	Quantidade	Custo final	Fonte
Eventos adversos grau ≥ 3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	76,28%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 280,28	SIGTAP
Custo total EAs Quimioterapia padrão					R\$ 280,28	
Eventos adversos grau ≥ 3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	69,34%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 254,78	SIGTAP
Custo total EAs Cetuximabe + quimioterapia					R\$ 254,78	
Eventos adversos grau ≥ 3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	17,00%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 62,46	SIGTAP
Custo total EAs Pembrolizumabe					R\$ 62,46	
Eventos adversos grau ≥ 3 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	71,74%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 263,60	SIGTAP
Custo total EAs Pembrolizumabe + quimioterapia					R\$ 263,60	

Fonte: elaboração própria

Quadro A 9. Custos da doença pré progressão, por ciclo

Monitoramento - mensal pré progressão	Código	Qt / ano	% uso	Custo unitário	Qt / ciclo	Custo final	Fonte
Consulta medica em atencao especializada	0301010072	2	100%	R\$ 10,00	0,17	R\$ 1,67	SIGTAP
Consulta de profissionais de nivel superior na atencao especializada (exceto medico)	0301010048	2	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
Atendimento fisioterapeutico em paciente no pre e pos cirurgia oncologica	0302020039	-	50%	R\$ 6,35	2,00	R\$ 6,35	SIGTAP

Atendimento fisioterapeutico em paciente oncologico clinico	0302020020	-	50%	R\$ 4,67	2,00	R\$ 4,67	SIGTAP
Hemograma completo	0202020380	2	100%	R\$ 4,11	0,17	R\$ 0,69	SIGTAP
Dosagem de creatinina	0202010317	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de ureia	0202010694	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (tgo)	0202010643	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de transaminase glutamico-piruvica (tgp)	0202010651	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de bilirrubina total e fracoes	0202010201	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de tireoglobulina	0202060365	2	100%	R\$ 15,35	0,17	R\$ 2,56	SIGTAP
Dosagem de potassio	0202010600	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de sodio	0202010635	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de calcio ionizavel	0202010228	2	100%	R\$ 3,51	0,17	R\$ 0,59	SIGTAP
Tomografia computadorizada do pescoco	0206010052	1	33%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 2,41	SIGTAP
Tomografia computadorizada do cranio	0206010079	1	33%	R\$ 97,44	0,08	R\$ 2,71	SIGTAP
Tomografia computadorizada de face / seios da face / articulacoes temporo-mandibulares	0206010044	1	33%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 2,41	SIGTAP
Ressonancia magnetica de cranio	0207010064	1	50%	R\$ 268,75	0,08	R\$ 11,20	SIGTAP
Ressonancia magnetica de coluna cervical/pescoço	02.07.01.003-0	1	50%	R\$ 268,75	0,08	R\$ 11,20	SIGTAP
Custo total de acompanhamento pré-progressão por ciclo						R\$ 49,73	

Fonte: elaboração própria

Quadro A 10. Custos da doença pós progressão, por ciclo

Monitoramento - mensal pós progressão	Código	Qt / ano	% uso	Custo unitário	Qt / ciclo	Custo final	Fonte
Consulta medica em atencao especializada	0301010072	2	100%	R\$ 10,00	0,17	R\$ 1,67	SIGTAP

Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	0301010048	2	100%	R\$ 6,30	0,17	R\$ 1,05	SIGTAP
Atendimento fisioterapêutico em paciente no pré e pós cirurgia oncológica	0302020039	-	50%	R\$ 6,35	2,00	R\$ 6,35	SIGTAP
Atendimento fisioterapêutico em paciente oncológico clínico	0302020020	-	50%	R\$ 4,67	2,00	R\$ 4,67	SIGTAP
Hemograma completo	0202020380	2	100%	R\$ 4,11	0,17	R\$ 0,69	SIGTAP
Dosagem de creatinina	0202010317	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de ureia	0202010694	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (tgo)	0202010643	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (tgp)	0202010651	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de bilirrubina total e frações	0202010201	2	100%	R\$ 2,01	0,17	R\$ 0,34	SIGTAP
Dosagem de tireoglobulina	0202060365	2	100%	R\$ 15,35	0,17	R\$ 2,56	SIGTAP
Dosagem de potássio	0202010600	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de sódio	0202010635	2	100%	R\$ 1,85	0,17	R\$ 0,31	SIGTAP
Dosagem de cálcio ionizável	0202010228	2	100%	R\$ 3,51	0,17	R\$ 0,59	SIGTAP
Tomografia computadorizada do pescoço	0206010052	1	33%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 2,41	SIGTAP
Tomografia computadorizada do crânio	0206010079	1	33%	R\$ 97,44	0,08	R\$ 2,71	SIGTAP
Tomografia computadorizada de face / seios da face / articulações temporomandibulares	0206010044	1	33%	R\$ 86,75	0,08	R\$ 2,41	SIGTAP
Ressonância magnética de crânio	0207010064	1	50%	R\$ 268,75	0,08	R\$ 11,20	SIGTAP
Ressonância magnética de coluna cervical/pescoço	02.07.01.003-0	1	50%	R\$ 268,75	0,08	R\$ 11,20	SIGTAP
Quimioterapia do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço avançado	03.04.02.020-6	4	100%	R\$ 800,00	0,33	R\$ 266,67	SIGTAP
Custo total de acompanhamento pós-progressão por ciclo						R\$ 316,39	

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 9 – Localização anatômica dos CECP segundo a literatura

Quadro A 11. Proporção de CECP por localização anatômica

	InterCHANGE (35)	Alvarenga 2008(37)	Carvalho 2018(36)	Média - Caso base
Proporção câncer de laringe	25,84%	31,15%	8,80%	21,93%
Proporção câncer cavidade oral	40,94%	35,36%	16,70%	31,00%
Proporção câncer orofaringe	27,89%	16,16%	3,30%	15,78%
Demais cânceres de cabeça e pescoço	5,33%	17,33%	71,20%	31,29%

Relatório preliminar

APÊNDICE 10 – Parâmetros e resultados da análise de sensibilidade das avaliações econômicas

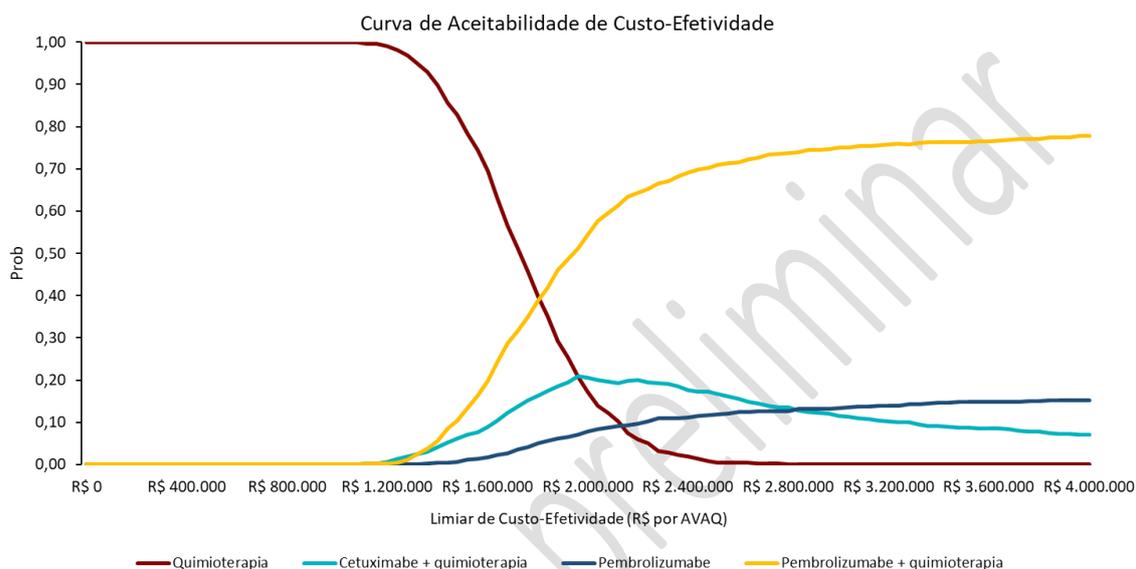


Figura A 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade considerando cetuximabe + quimioterapia, pembrolizumabe monoterapia e pembrolizumabe + quimioterapia versus quimioterapia padrão P5FU.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Tabela A 5. Parâmetros aplicados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Determinístico	Min	Max
Fator de correção para custos	1,000	1,0000	2,8000
Taxa Quimioterapia SLP 12 meses	0,004	0,003	0,005
Taxa Quimioterapia SLP 24 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Quimioterapia SLP 36 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Quimioterapia SLP 48 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Cetuximabe+quimio SLP 12 meses	0,051	0,041	0,062
Taxa Cetuximabe+quimio SLP 24 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Cetuximabe+quimio SLP 36 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Cetuximabe+quimio SLP 48 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe mono SLP 12 meses	0,021	0,017	0,026

Taxa Pembrolizumabe mono SLP 24 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe mono SLP 36 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe mono SLP 48 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe+quimio SLP 12 meses	0,061	0,048	0,073
Taxa Pembrolizumabe+quimio SLP 24 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe+quimio SLP 36 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Pembrolizumabe+quimio SLP 48 meses	0,000	0,000	0,000
Taxa Quimioterapia óbito 12 meses	0,700	0,560	0,840
Taxa Quimioterapia óbito 24 meses	0,936	0,749	1,124
Taxa Quimioterapia óbito 36 meses	0,989	0,791	1,186
Taxa Quimioterapia óbito 48 meses	0,998	0,799	1,198
Taxa Cetuximabe+quimio óbito 12 meses	0,619	0,495	0,742
Taxa Cetuximabe+quimio óbito 24 meses	0,890	0,712	1,068
Taxa Cetuximabe+quimio óbito 36 meses	0,972	0,778	1,166
Taxa Cetuximabe+quimio óbito 48 meses	0,994	0,795	1,192
Taxa Pembrolizumabe mono óbito 12 meses	0,543	0,434	0,652
Taxa Pembrolizumabe mono óbito 24 meses	0,833	0,667	1,000
Taxa Pembrolizumabe mono óbito 36 meses	0,945	0,756	1,134
Taxa Pembrolizumabe mono óbito 48 meses	0,983	0,787	1,180
Taxa Pembrolizumabe+quimio óbito 24 meses	0,497	0,397	0,596
Taxa Pembrolizumabe+quimio óbito 36 meses	0,792	0,634	0,950
Taxa Pembrolizumabe+quimio óbito 48 meses	0,922	0,737	1,106
Taxa Pembrolizumabe+quimio óbito	0,972	0,778	1,167
Custo diag condição	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Quimioterapia ano 1	3200,000	2560,00	3840,00
Custo tratamento Quimioterapia ano 2	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Quimioterapia ano 3	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Quimioterapia ano 4	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Quimioterapia ano 5	0,000	0,00	0,00
Custo acompanhamento Quimioterapia	569,703	455,76	683,64
Custo tratamento Cetuximabe+quimio ano 1	173473,800	138779,04	208168,56
Custo tratamento Cetuximabe+quimio ano 2	165724,500	132579,60	198869,40
Custo tratamento Cetuximabe+quimio ano 3	165724,500	132579,60	198869,40
Custo tratamento Cetuximabe+quimio ano 4	165724,500	132579,60	198869,40
Custo tratamento Cetuximabe+quimio ano 5	165724,500	132579,60	198869,40
Custo acompanhamento Cetuximabe+quimio	569,703	455,76	683,64
Custo tratamento Pembrolizumabe mono ano 1	272728,620	218182,90	327274,34
Custo tratamento Pembrolizumabe mono ano 2	272728,620	218182,90	327274,34
Custo tratamento Pembrolizumabe mono ano 3	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Pembrolizumabe mono ano 4	0,000	0,00	0,00
Custo tratamento Pembrolizumabe mono ano 5	0,000	0,00	0,00

Custo acompanhamento Pembrolizumabe mono	569,703	455,76	683,64
Custo tratamento progressão	0,000	0,00	0,00
Custo acompanhamento progressão	3769,703	3015,76	4523,64
Incidencia cancer de laringe (INCA, 2023)	0,0000365	0,0000	0,0000
Incidencia cancer cavidade oral + orofaringe (INCA, 2023)	0,00007065	0,0001	0,0001
(%) Demais cânceres de cabeça e pescoço (literatura)	0,312872405	0,0533	0,7120
Tipo de cancer de células escamosas de cabeça e pescoço	0,9045	0,8420	0,9670
Recidivado ou metastático	0,295	0,1700	0,4200
Não elegíveis para terapia de resgate curativa	0,75	0,7000	0,8000
PD-L1 positivos	1	1,0000	1,0000

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 11 – Patentes

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 10 de abril de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: Foram feitas duas buscas distintas. Primeiramente o termo ["cetuximab"] e segundo o ["pembrolizumab"].
- (2) *Espacenet; PatentScope e Orange book*: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
CETUXIMABE			
BR112013003095	Método para controle da meia-vida em circulação de um anticorpo ou um fragmento ou derivado funcional do mesmo, composições de anticorpo, seu usos e seus métodos de produção	Glycotope GMBH (DE)	10/08/2031
BR112016005309	Formulação farmacêutica líquida compreendendo cimetidina ou seu sal farmacêuticamente aceitável e uso da mesma	Eagle Biologics, INC. (US)	11/09/2034
BR122021023267	Formulação farmacêutica líquida, seu uso e seu método de preparação	Eagle Biologics, INC. (US)	11/09/2034
BR122021023271	Formulação farmacêutica líquida compreendendo tiamina ou seu sal farmacêuticamente aceitável e uso da mesma	Eagle Biologics, INC. (US)	11/09/2034

PI0918768	Composições de anticorpo recombinante de antireceptor do fator de crescimento epidérmico	Les Laboratoires Servier (FR)	27/08/2029
PI1006141	Composições de anticorpo modificado, métodos para preparar e usar as mesmas	Cytomx Therapeutics, INC. (US)	12/01/2030
PEMBROLIZUMABE			
BR112017025564	Anticorpos anti-ctla-4 e métodos de uso dos mesmos	Agenus INC. (US) / Ludwig Institute For Cancer Research LTD (CN) / Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US)	27/05/2036
BR122017025062	Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028
PI0610235	Imunocitoquina e composição farmacêutica	Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP) / E. R. Squibb & Sons, L.L.C. (US)	02/05/2026
PI0812913	Anticorpos monoclonais ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo, método para produzir os referidos anticorpos ou fragmentos de anticorpos, composição que os compreende e uso dos mesmos	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028

Referências

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson

Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 10 abr. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 10 abr. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 10 abr. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 10 abr. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 10 abr. de 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136