Nota Técnica 350629

Data de conclusão: 20/05/2025 17:06:35

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canguçu/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 350629

CID: C32.9 - Neoplasia maligna da laringe, não especificada

Diagnóstico: C32.9 Neoplasia maligna da laringe, não especificada

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CETUXIMABE

Via de administração: cetuximabe 400mg/m2 - Uso contínuo. Aplicar dose de ataque de 750

mg e após 250 mg/m2 (450mg) EV sem

Posologia: cetuximabe 400mg/m2 - Uso contínuo. Aplicar dose de ataque de 750 mg e após 250 mg/m2 (450mg) EV semanalmente até a progressão da doença ou toxicidade

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CETUXIMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia exclusiva e cuidados de suporte

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CETUXIMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CETUXIMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CETUXIMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança: O cetuximabe é um anticorpo monoclonal que age bloqueando o receptor do fator de crescimento epide?rmico (do inglês, Epitelial Growth Factor Receptor ou EGFR). Por esse motivo, juntamente com o bevacizumabe e o panitumumabe, é chamado de anticorpo anti-EGFR. A inibição do EGFR associa-se com redução do crescimento tumoral e indução de apoptose nas células cancerígenas (7,8).
O tratamento de primeira linha do câncer de cabeça e pescoço metastático ou recidivado com cetuximabe em combinação com quimioterapia foi testado em ensaio clínico fase 3, com 442 pacientes (Estudo Extreme) (9). Os pacientes foram randomizados para tratamento com cisplatina 100 mg/m² no primeiro dia ou carboplatina com AUC de 5, associada a 5-fluorouracil (1000 mg/m² por dia, por 4 dias) a cada 21 dias com ou sem cetuximabe (400 mg/m² na dose inicial, seguido de aplicações semanais de 250 mg/m²). Um total de 39% dos pacientes haviam recebido tratamento com quimioterapia nos seis meses que precederam o início do estudo. O tratamento com cetuximabe poderia ser continuado até progressão, porém o tratamento com quimioterapia era suspenso após 6 ciclos. Este estudo demonstrou um aumento da sobrevida global com a combinação de quimioterapia e cetuximabe (mediana de 10,1 vs. 7,4 meses, HR para morte de 0,80, intervalo de confiança de 95% de 0,4 a 0,99). Resultados semelhantes foram encontrados para sobrevida livre de progressão (mediana de 5,6 vs. 3,3 meses). Não houve incremento significativo de toxicidade no grupo que utilizou cetuximabe.
Um estudo de fase 2 comparou 4 ciclos de quimioterapia com cisplatina, docetaxel e cetuximabe com 6 ciclos de quimioterapia com 5-fluorouracil, cisplatina e cetuximabe em 541 pacientes com câncer de cabeça pescoço recidivado ou metastático (10). Este estudo não demonstrou vantagem de um esquema de quimioterapia em relação ao outro com mediana de sobrevida global de 14,5 meses para o grupo de quimioterapia baseada em fluorouracil e 13,4 meses para o grupo de tratamento baseado em docetaxel.
Outro ensaio clínico randomizado e multicêntrico, envolvendo 17 países, incluiu 117 pacientes com câncer de cabeça e pescoço de células epidermoides recorrente ou metastático, todos em bom estado funcional (ECOG 0 e 1). Os participantes foram tratados com cisplatina combinada com placebo ou cisplatina associada a cetuximabe. Os resultados não mostraram diferenças significativas entre os grupos em relação à sobrevida livre de progressão (4,2 meses para cetuximabe vs. 2,7 meses para placebo; P=0,09) e sobrevida global (9,2 meses vs. 8,0 meses; P=0,21). No entanto, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo tratado com cetuximabe (26% vs. 10%; P=0,03). Além disso, na análise estratificada, o estado funcional (ECOG 0 e 1) foi identificado como um preditor marginalmente significativo da sobrevida global (P=0,05) (11).
O estudo TPEx randomizou 539 pacientes para dois grupos: o primeiro recebeu cisplatina (75 mg/m²), docetaxel (75 mg/m²) e cetuximabe (250 mg/m²) a cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de cetuximabe (500 mg/m²) a cada 2 semanas; o segundo grupo seguiu o esquema padrão do estudo Extreme. A análise da sobrevida global não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com mediana de 14,5

meses no braço experimental e 13,4 meses no braço Extreme (HR 0,87; IC95%: 0,71-1,05; P = 0,15) (12).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CETUXIMABE	5 MG/ML SOL INJ263 CT FA VD TRANS X 20 ML		R$ 979,67	R$ 257.653,21

*** Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.**

O cetuximabe é produzido pela empresa Merck S/A sob o nome comercial Erbitux® na forma farmacêutica de solução injetável. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima com o custo do tratamento de um ano.

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

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

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da

tecnologia: ganho de sobrevida global para pacientes com uso do cetuximabe em primeira linha.

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

Conclusão

Tecnologia: CETUXIMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora solicita tratamento com cetuximabe para câncer de cabeça e pescoço em primeira linha. No entanto, as evidências científicas disponíveis apresentam resultados controversos. Nos estudos que indicaram algum benefício com o uso de cetuximabe, os ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram marginais, especialmente quando comparados às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS.
Além disso, a tecnologia apresenta perfil de custo-efetividade desfavorável: a análise nacional da tecnologia realizada pela CONITEC apresentou parecer desfavorável não recomendando a incorporação deste tratamento ao SUS para uso na doença recidivada ou metastática associada a quimioterapia de primeira linha. Em contextos internacionais, a tecnologia foi incorporada apenas após a negociação de acordos comerciais, reforçando as preocupações com o seu custo.
A terapia também apresenta um alto impacto orçamentário, o que pode comprometer recursos públicos escassos destinados à saúde, com potencial de gerar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS, dada a restrição orçamentária e a pouca margem para realocação desses recursos. Embora seja compreensível o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma condição clínica grave com baixa expectativa de vida, é importante considerar o modesto benefício incremental estimado, o perfil desfavorável de custo-efetividade e o elevado impacto financeiro.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CancerCabecaPescoco_2015.pdf
2. Furtado Mendonça Casati M, Altieri Vasconcelos J, Silva Vergnhanini G, Fernandez Contreiro P, Bedenko da Graça T, Ledo Kanda J, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2012;
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
4. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
5. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe no Tratamento do câncer de Cabeça e Pescoço Metastático. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Cetuximabe_MetastaseCeC_CP.pdf
6. CONITEC. Relatório de Recomendação: Cetuximabe no Tratamento do câncer de Cabeça

e Pescoço Recidivado/Metastático. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Cetuximabe_MetastaseCeP_final.pdf
7. Jean GW, Shah SR. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2008;28(6):742–54.
8. Vincenzi B, Santini D, Tonini G. New Issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor–negative colorectal cancer: The role of vascular endothelial growth factor. J Clin Oncol. 2006;24(12):1957–1957.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. N Engl J Med. 2008;359(11):1116.
10. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. Lancet Oncol. 2021;22(4):463. Epub 2021 Mar 5
11. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al. 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. 2005;23(34):8646-8654.
12. Guigay J, Fayette J, Mesia R, Lafond C, Saada-Bouzid E, Geoffrois L, et al. TPExtreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15_suppl):6002–6002.
13. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. J Clin Oncol. 2005;23(24):5568. Epub 2005 Jul 11.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck [TA473]. Published: 14 October 2020. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/resources/cetuximab-for-treating-recurrent-or-metastatic-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-pdf-82604964343237

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O demandante apresenta documentação médica informando diagnóstico de carcinoma epidermoíde de laringe pT4apNxM0 (CID10 C32.9), tratado inicialmente com laringectomia em março de 2023, seguido de tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia. No entanto, evoluiu com recidiva da doença em região cervical à esquerda. Foi submetido a esvaziamento de linfonodos cervicais em maio de 2024, quando foi identificada micrometástase com margens comprometidas e irressecável. Reavaliou-se realização de radioterapia, no entanto não foi factível e a doença evoluiu com progressão local. Apresenta PD-L1 negativo. Pleiteia tratamento paliativo com cetuximabe para combinação com quimioterapia. O Câncer de cabeça e pescoço é o nome que se dá ao conjunto de tumores que se manifestam na boca, na faringe (hipofaringe, orofaringe e nasofaringe) e na laringe, entre outras localizações desta região (1). Os cânceres de cavidade oral (amígdala, base da língua e orofaringe) estão entre os tumores que mais comumente atingem a região da cabeça e pescoço: representa cerca de 50% dos tumores malignos que acometem essa área, sendo o câncer de língua o mais prevalente. No Brasil, observa-se um aumento da incidência deste tipo

de câncer nos últimos anos, com incidência aumentada a partir dos 50 anos de idade (1–3). O tipo histológico mais comum e também o que guarda relação mais clara com o fumo e o álcool é o carcinoma epidermóide, presente em mais de 90% dos casos (2,3).
Trata-se de uma doença com prognóstico reservado, cuja sobrevida de cinco anos é estimada em 39% e 27% quando em estágios localmente avançado e metastático, respectivamente. Por definição, os pacientes com doença nos estágios avançados têm tumores maiores que 4 cm na maior dimensão, invasão de estruturas adjacentes e/ou evidência de envolvimento de linfonodos (1,3).
O tratamento do câncer de cavidade oral em estágio avançado é, preferencialmente, a ressecção cirúrgica. Conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, trata-se de uma doença pouco sensível à terapia antineoplásica sistêmica, o que limita a utilidade da quimioterapia paliativa na doença recidivada, com esquema terapêutico adequado à condição clínica, capacidade funcional e preferência do doente, podendo ser utilizada monoterapia (metotrexato, derivado de platina ou taxano) ou poliquimioterapia baseada em platina (1). A quimioterapia paliativa empregando dois ou mais medicamentos deve ser reservada aos pacientes sem limitação clínica para receber esquemas com derivados da platina com capacidade funcional preservada (ECOG 0 ou 1). Divulgada em 2022, diretriz internacional recomenda a casos de câncer de cabeça e pescoço, recidivante à quimioterapia paliativa de primeira e segunda linhas, cuidados de suporte exclusivo (4).
Acerca, especificamente, do câncer de laringe, doença apresentada pelo demandante, recomenda-se, para estágios mais iniciais, radioterapia localizada ou cirurgias endoscópicas/parciais. Para os estágios com tumores mais avançados, o tratamento de escolha é a laringectomia total associada à radioterapia. Em caso de doença persistente ou recidiva locorregional irressecável com radioterapia anterior, como no caso de tumor primário com estadiamento pT4a (caso em tela), sugere-se reirradiação combinada a terapia sistêmica, apenas terapia sistêmica ou cuidados de suporte exclusivo. Quanto às opções indicadas de terapia sistêmica, recomenda-se que a escolha seja individualizada com base nas características do paciente. Entre as opções de tratamento sistêmico indicadas estão: quimioterapia sistêmica, imunoterapia, agentes biológicos, imunoterapia em combinação com quimioterapia e agentes biológicos, entre eles anticorpos monoclonais (como pleiteado pela parte autora), combinados com quimioterapia.