



Brasília, DF | agosto de 2024

Nº918

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nivolumabe

para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática)

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 e 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)

Fernando Zanghelini

Ludmila Peres Gargano

Rosa Camila Lucchetta

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Andrija Oliveira Almeida

Andrea Brígida de Souza

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

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 e 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 e Inovação e do 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 em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e 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 DGITS 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
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
EARTs	Eventos Adversos Relacionados ao Tratamento
HR	<i>Hazard ratio</i>
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
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. Resumo da sobrevida global – população geral.	25
Tabela 2. Resumo da sobrevida livre de progressão - população geral.	26
Tabela 3. Taxa de resposta geral dos pacientes alocados nos braços nivolumabe versus cuidado padrão.	27
Tabela 4. EARTs mais comuns ($\geq 15\%$ em qualquer grupo) e EARTs selecionados entre todos os pacientes tratados.	31
Tabela 5. Parâmetros do modelo.	40
Tabela 6. Custos, desfechos e RCEI.	42
Tabela 7. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação.	49
Tabela 8. Impacto orçamentário incremental anual para os cenários alternativo 1 e 2 considerando custos de tratamento e acompanhamento.	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do nivolumabe.	19
Quadro 2. Preços e custos segundo proposta da empresa em 2019 para outra indicação, compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED.	21
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	22
Quadro 4. Características dos participantes incluídos no estudo	23
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) do nivolumabe comparado com cuidado padrão para CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.	32
Quadro 6. Características da avaliação econômica.	34
Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).	47
Quadro 8. Estimativa de pacientes incidentes por ano.	48
Quadro 9. Estimativa da população elegível para os anos de 2025 – 2029.	48
Quadro 10. Recomendações de outras agências de ATS.	54
Quadro 11 - Tratamento de segunda linha de pessoas adultas com CECP R/M após uso de platina 56	56
Quadro 12 - Argumentos favoráveis à incorporação do nivolumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.	61
Quadro 13 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada.	64
Quadro 14 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos e negativos relacionados a outras tecnologias citadas para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.	66
Quadro 15. Contribuições da consulta pública nº 31, relacionadas às evidências clínicas.	69
Quadro 16. Contribuições da consulta pública nº 31, relacionadas aos estudos econômicos.	71
Quadro 17. Resultados das análises de custo-efetividade e impacto orçamentário considerando ajuste no tempo de uso do medicamento.	72
Quadro 18. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando os subsítios de cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global (SG) com seguimento mínimo de 24,2 meses (população por intenção de tratar).	24
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes alocados aleatoriamente nos braços nivolumabe versus cuidado padrão.	26
Figura 3. Qualidade de vida relacionada à saúde.	29
Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.	36

Figura 5. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço nivolumabe.	37
Figura 6. Curvas projetadas para o braço quimioterapia padrão	38
Figura 7. Sobreposição das curvas de SG e SLP para as intervenções comparadas.	43
Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.	44
Figura 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.	45
Figura 10. Análise de sensibilidade determinística.	46
Figura 11. Análise de impacto orçamentário para o cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento.	51
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento.	51
Figura 13 - Frequência de outras tecnologias citadas pelos participantes da Consulta Pública nº 31/2024.	65
Figura 14 - Mapa temático da CP nº 31/2024 - Nivolumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática)	68

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONFLITO DE INTERESSE	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	INTRODUÇÃO	16
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	16
4.2	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA.....	17
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	17
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	19
5.2	PREÇO DA TECNOLOGIA.....	21
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	23
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS DA TECNOLOGIA	30
6.3	QUALIDADE GERAL DAS EVIDÊNCIAS.....	31
6.4	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	33
7	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	34
7.1	MÉTODOS	34
7.2	RESULTADOS	42
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	47
8.1	MÉTODOS	47
8.2	RESULTADOS	50
9	ACEITABILIDADE	53
10	IMPLEMENTAÇÃO E VARIABILIDADE.....	53
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	54
12.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	54
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
14.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	60
16.	CONSULTA PÚBLICA	60
16.4.	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS.....	71
16.5.	NOVAS ANÁLISES ECONÔMICAS CONDUZIDAS.....	72
17.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	73
18.	DECISÃO	73
19.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
APÊNDICE 1 - MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS		79
APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....		87
APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE.....		88
APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS		90
APÊNDICE 5 – RESULTADOS COMPLEMENTARES DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....		92
APÊNDICE 6 – CURVAS DE SLP E SG E CRITÉRIOS DE AIC		94

APÊNDICE 7 – CUSTOS APLICADOS NAS ANÁLISES ECONÔMICAS	97
APÊNDICE 8 – LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DOS CECIP SEGUNDO A LITERATURA	100
APÊNDICE 9 – PARÂMETROS E RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE NA AIO	101
APÊNDICE 10 – PATENTES	103

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da solicitação de incorporação do nivolumabe para o tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP), recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e 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. 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, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do nivolumabe no SUS para o tratamento da população referida anteriormente.

2 CONFLITO DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Nivolumabe.

Indicação: Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática).

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. Portanto, pacientes com CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina têm opções limitadas de tratamento. Desta forma, a disponibilidade de opções terapêuticas com diferentes mecanismos de ação e diferentes perfis de toxicidade é necessária para pacientes com CECP. Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga ao receptor de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. A expressão de PD-1 é identificada em aproximadamente 85% dos casos de CECP. Nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, bem como evidências econômicas do nivolumabe para o tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.

Pergunta: Em pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina, o nivolumabe é eficaz e seguro quando comparado à quimioterapia padrão como segunda linha de tratamento?

Evidências clínicas: Foram incluídas três publicações que reportaram os resultados do ensaio clínico randomizado (ECR) CHECKMATE 141. Para o desfecho primário, tempo de sobrevida global (SG), o nivolumabe demonstrou benefício sustentado em comparação com cuidado padrão (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel), com uma redução de 32% no risco de morte; Hazard Ratio (HR) = 0,68 (IC95%: 0,54 - 0,86) (acompanhamento mínimo de 24,2 meses). A SG mediana foi de 7,7 (IC95%: 5,7 - 8,8) meses no braço nivolumabe e 5,1 (IC95%: 4,0 - 6,2) meses no braço cuidado padrão. A taxa de SG estimada pelo Kaplan-Meier em 24 meses com nivolumabe foi de 16,9% (IC95%: 12,4% - 22,0%) e cuidado padrão foi de 6,0% (IC95%: 2,7% - 11,3%). Na análise para o subgrupo de pacientes não expressores de PD-L1, o benefício em SG não foi estatisticamente significativo (HR 0,73; IC95% 0,49-1,09). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a sobrevida livre de progressão (SLP) em 24 meses (HR: 0,87; IC95%: 0,68 - 1,11). A SLP mediana foi de 2,0 meses (IC95%: 1,9 - 2,1) no grupo nivolumabe versus 2,3 meses (IC95%: 1,9 - 3,1) no grupo cuidado padrão. A taxa de

resposta objetiva foi de 13,3% (IC95%: 9,3 – 18,3) no grupo nivolumabe e 5,8% (IC95%: 2,4 – 11,6) no grupo cuidado padrão. A duração mediana (intervalo) da resposta no grupo nivolumabe foi de 9,7 meses (2,8 - 32,8), representando mais que o dobro daquela observada no grupo cuidado padrão 4,0 meses (1,5 a 11,3). Pacientes no grupo nivolumabe experimentaram uma melhora clinicamente significativa (diferença de 7 pontos ou mais) na alteração média ajustada no escore EQ-5D escala visual analógica (EVA) desde o início do tratamento até a semana 15, em contraste com uma deterioração clinicamente significativa no grupo cuidado padrão. Em relação à pontuação do índice de utilidade (EQ-5D-3L), não houve diferença estatística nem clinicamente significativas nos resultados observados em 9 ou 15 semanas dentro ou entre os grupos. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento (EARTs) grau 3-4 foi de 15,3% no grupo nivolumabe e 36,9% no grupo cuidado padrão (HR: 0,41; IC95%: 0,28 - 0,61), ou seja, o risco de EARTs grau 3-4 no grupo nivolumabe foi 59% menor do que risco correspondente para aqueles randomizados para o grupo cuidado padrão. A qualidade da evidência foi classificada como ‘moderada’ a ‘alta’.

Avaliação econômica (AE): Foi realizada uma análise de custo-efetividade baseada em um modelo de sobrevida particionada a partir das curvas de SG e SLP reportadas no ensaio clínico Checkmate 141 para o nivolumabe e para o grupo comparador. Considerou-se, na análise, a quimioterapia padrão disponível no SUS (docetaxel ou metotrexato) como comparador, apesar de a evidência clínica disponível para o cuidado padrão incluir cetuximabe, metotrexato ou docetaxel, sem separação de resultados por antineoplásico. Num horizonte temporal de cinco anos, o uso do nivolumabe resultou custos incrementais da ordem de R\$ 136.737 e benefícios incrementais de 0,12 ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) sugere que o nivolumabe não é custo-efetivo quando considerado o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ incremental (RCEI R\$ 1.117.615). O parâmetro de maior impacto nas análises de sensibilidade foi o custo do nivolumabe seguido dos valores de utilidade aplicados.

Análise de Impacto Orçamentário (AIO): A análise de impacto orçamentário corrobora com os achados da avaliação econômica, pois a incorporação do nivolumabe levaria a incremento do orçamento do SUS. O custo anual estimado do tratamento com nivolumabe por paciente é de R\$ 401.624. O impacto orçamentário, ao longo de cinco anos, da incorporação do nivolumabe seria de R\$ 1.834.252.142 para um cenário de market share crescente a 10% ao ano, e de R\$ 3.671.683.731 para um cenário de market share crescente a 20% ao ano. Considerando a população apenas de pacientes PD-L1 \geq 1% (cerca de 1.200 pacientes incidentes ao ano), o impacto orçamentário seria de R\$ 757.073.599 no cenário 1 (market share 10% ao ano) e R\$ 1.515.459.490 no cenário 2 (market share 20% ao ano).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 22/2024 esteve aberta de 05 a 14 de abril do mesmo ano, e recebeu apenas uma inscrição. Verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades desta chamada. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas e associações de pacientes. No entanto, a busca ativa não obteve retorno dos usuários indicados.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Foram encontradas recomendações do NICE (Reino Unido), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBAC (Austrália) listando o nivolumabe para o tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático após

quimioterapia à base de platina, desde que empresa a forneça um desconto confidencial no preço para melhorar a relação de custo-efetividade. O tratamento com nivolumabe também foi sujeito a uma regra de interrupção clínica de dois anos. Nenhuma avaliação da tecnologia foi encontrada na ANMAT (Argentina).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram identificadas 5 (cinco) tecnologias a fim de compor terapia medicamentosa para tratar adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, conforme critérios e população deste relatório: atezolimumabe+bevacizumabe, buparlisibe, ficlatuzumabe, zanzalintinibe, palbociclibe. Nenhuma possui registro para a condição e população especificadas. Não há parecer do NICE ou CADTH para essas tecnologias nessa população.

Considerações finais: Na comparação de nivolumabe com cuidado padrão (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel), os resultados sugerem que o nivolumabe pode ser considerada como uma opção terapêutica no tratamento de pacientes com CECP, recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina, devido à melhora na SG, estabilização da qualidade de vida e maior segurança. Porém, a RCEI demonstrou que o nivolumabe não foi custo-efetivo quando comparado com a quimioterapia padrão disponível no SUS (RCEI de R\$ 1.117.615/AVAQ) e a sua incorporação elevaria o orçamento do SUS ao longo de cinco anos em R\$ 1.834.252.142 para a população total em segunda linha de tratamento do CECP recidivado/metastático, ou em R\$ 757.073.599 para pacientes PD-L1 positivos.

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 nivolumabe para o tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP), recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática), por considerar o alto custo da tecnologia, a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 31 foi realizada entre os dias 18/06/2024 e 08/07/2024, e foram recebidas 14 contribuições, das quais 13 (92,9%) expressaram a opinião de que a tecnologia deve ser incorporada no SUS, enquanto um posicionou-se de maneira desfavorável. Entre os argumentos favoráveis destacaram-se a efetividade da tecnologia (principalmente em termos de ganho de sobrevida e de qualidade de vida), a importância de dar acesso a essa tecnologia, a sua recomendação por sociedades médicas, a possibilidade de inclusão de opção terapêutica e de inovação no tratamento, bem como a menor quantidade de eventos adversos do medicamento em avaliação. De todo modo, estes também foram elencados como aspectos negativos da tecnologia avaliada. Quanto à experiência com outras tecnologias, mencionaram-se como efeitos positivos a efetividade e possibilidade de remissão da doença. Como efeitos negativos, foram citados os eventos adversos, sobretudo da radioterapia e de medicamentos à base de platina. Foram identificadas 7 (50,0%) contribuições não vazias para evidências clínicas, as quais destacaram necessidades não atendidas dos pacientes e os benefícios da imunoterapia na sobrevida global e qualidade de vida. Uma recomendação desfavorável à incorporação destacou a necessidade de evidências de mundo real sobre efetividade e segurança do tratamento. Não foram enviadas novas evidências que pudessem ser incluídas nas análises ou alterassem os resultados descritos anteriormente.

Apenas três contribuições argumentaram sobre o tópico de estudos econômicos. Foi realizado um ajuste nas avaliações econômicas considerando o tempo mediano de tratamento informado pelo Checkmate 141. Com este ajuste, a RCEI foi de R\$ 632.845 por AVAQ, e o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 442.495.887 (considerando apenas custos do tratamento). Algumas contribuições recebidas sugeriam que fossem considerados apenas os subsítios clínicos estudados no ECR, que são cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe. Para este subgrupo foram estimados 2.522 pacientes incidentes no primeiro ano e, considerando o ajuste para o tempo de uso do tratamento, o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 380.859.824.

Recomendação final: Os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, presentes na 132ª reunião ordinária, no dia 7 de agosto de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do nivolumabe para o tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática). Considerou-se para fazer esta recomendação final, a razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário desfavoráveis estimados para a incorporação do medicamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 915/2024.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática), publicada no Diário Oficial da União Nº 173, seção 1, página 96, sexta-feira, 6 de setembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preços PMVG 18% para as seguintes apresentações em 02/2024 (Quadro 2): Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 4 mL: R\$ 3.406,99 Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 10 mL: R\$ 8.517,46
Preço final para incorporação	Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 4 mL: R\$ 2.574,63 Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 10 mL: R\$ 6.436,60
Diferença em relação ao preço CMED 18%	Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 4 mL: R\$ 832,36(24,4%) Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 10 mL: R\$ 2.080,86 (24,4%)
Custo anual de tratamento por paciente	Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 4 mL: R\$ 401.642,28 Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 10 mL: R\$ 418.379,00
Resultados dos estudos de custo-efetividade	A razão de custo-efetividade incremental está expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) em relação ao comprador quimioterapia (Quadro 17, página 68) RCEI: R\$ 632.845,00
População estimada	2025 – 2.930; 2026 – 3.113; 2027 – 3.155; 2028 – 3.180; 2029 – 3.200

Quadro 17, página 68, para valor acumulado

Impacto orçamentário incremental

2025: R\$ 29.002.310; 2026: R\$ 58.444.096; 2027: R\$ 88.204.657; 2028: 118.259.768;
2029: R\$ 148.585.056. Acumulado em cinco anos: R\$ 442.495.887,00

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) desenvolve-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. Diversos tipos de câncer afetam a cabeça e o pescoço, sendo que aproximadamente 40% ocorrem na região de cavidade oral (assoalho bucal, língua, base da língua, palato duro e lábios); 15% na faringe (orofaringe, hipofaringe e nasofaringe); 25% na laringe; e o restante em glândulas salivares e tireoide (1,2). Todavia, há divergências na literatura para os elementos que contribuem para a definição clínica de CECP, como a inclusão do esôfago (definido como uma forma de CECP, ou como câncer do trato aerodigestivo superior) e dos cânceres da tireoide (3).

No Brasil, o número de casos novos estimados de câncer da cavidade oral, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 10.900 em homens e 4.200 em mulheres, o que corresponde 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. Em termos de mortalidade, no Brasil em 2020, ocorreram 4.767 óbitos por câncer da cavidade oral em homens, com o risco de morte de 2,92 por 100 mil habitantes e, nas mulheres, 1.425, com o risco de 1,32/100 mil habitantes (4). O número estimado de casos novos de câncer da laringe para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 6.570 casos em homens e 1.220 casos em mulheres, correspondendo 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. Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 3.896 óbitos por câncer da laringe em homens, com o risco de morte de 2,11/100 habitantes e, nas mulheres, 582, com o risco de 0,54/100 mil habitantes (4).

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)

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)

O CECP é uma doença pouco sensível à terapia antineoplásica sistêmica, o que limita a utilidade da quimioterapia paliativa. Estudos clínicos com monoterapia na doença recidivada ou metastática indicam que os medicamentos mais ativos são o metotrexato, cisplatina, fluorouracila, bleomicina, paclitaxel e docetaxel. Estes medicamentos produziram taxas de resposta da ordem de 20%-30%, com curta duração (3-5 meses) e raramente respostas completas. Nenhum desses medicamentos resultou em vantagem clínica sobre o tratamento com metotrexato como agente único, que continua a ser o medicamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença recidivada ou metastática (12,13)

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga ao receptor de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. A expressão de PD-1 é identificada em aproximadamente 85% dos casos de CECP. Nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas

antitumorais, através do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, bem como evidências econômicas do nivolumabe para o tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G4 (IgG4) (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T envolvido no controle das respostas imunes dessas células. A ligação entre PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocinas. Nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2 (14).

Atualmente, o nivolumabe está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com indicação para o tratamento de pacientes com carcinoma de CECP recidivado ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina (15). Mais informações são apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do nivolumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nivolumabe
Apresentação	Solução injetável para infusão intravenosa. 40 mg de solução injetável, frasco ampola com 4 mL (10 mg/mL) 100 mg de solução injetável, frasco ampola com 10 mL (10 mg/mL) 120 mg de solução injetável, frasco ampola com 12 mL (10 mg/mL)
Detentor do registro e fabricante	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica® Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.
Indicação proposta	Carcinoma de CECP recidivado ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina
Posologia e forma de administração	Nivolumabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) durante um período de 30 minutos. A dose recomendada é de 240 mg de nivolumabe a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas.
Patente	BR122022015975 (formulação; vigência prevista até 13/05/2033); BR122024000362 (formulação; vigência prevista até 13/05/2033); BR112016002614 (formulação; vigência prevista até 08/08/2034)*

Fonte: Bula do medicamento nivolumabe registrada na Anvisa (15). Nota: *Para mais informações, consultar o **Apêndice 10**.

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (15):

Pneumonite, colite, hepatite, nefrite ou disfunção renal, endocrinopatias, reações adversas cutâneas imunorrelacionadas foram observadas com nivolumabe monoterapia. Para eventos de Grau 3 ou 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Para eventos de Grau 2 (sintomática), nivolumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada.

Outras reações adversas imunorrelacionadas

Outras reações adversas imunorrelacionadas clinicamente significativas foram observadas. As seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave (incluindo exacerbação), síndrome miastênica, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de VogtKoyanagi-Harada foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Casos graves ou fatais foram reportados para algumas dessas reações adversas.

Complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1

Os inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo o nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos.

Reações infusionais

Reações infusionais graves foram relatadas em estudos clínicos com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. No caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuada e terapia clínica apropriada deve ser administrada.

Eventos adversos

No conjunto de dados agrupados o nivolumabe em monoterapia nos tipos de tumores (n=4494), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (43%), dor musculoesquelética (30%), diarreia (25%), náusea (23%), erupção cutânea (23%), tosse (22%), prurido (19%), diminuição do apetite (18%), constipação (17%), dor abdominal (17%), dispneia (17%), infecção do trato respiratório superior (15%), vômito (14%), pirexia (14%), artralgia 13%), dor de cabeça (12%), edema (11%).

As reações adversas muito comuns ($> 1/100$) são infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, dor de cabeça, dispneia, tosse, diarreia, náusea, constipação, dor abdominal, vômito, erupção cutânea, prurido, dor musculoesquelética, artralgia, fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico). Enquanto as reações adversas comuns ($\geq 1/10.000$ a $<1/100$) são pneumonia, bronquite, reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (incluindo reação anafilática), hipotireoidismo, hipertireoidismo, desidratação, neuropatia periférica, tontura, visão embaçada, olho seco, taquicardia, fibrilação atrial, hipertensão, pneumonite, infiltração pleural, colite, estomatite, boca seca, gastrite, vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária, artrite, insuficiência renal (incluindo dano renal agudo), dor torácica e redução de peso (15).

Nota: a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento.

5.2 Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (17). Além disso, foi consultada a tabela de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (18). 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 janeiro de 2024. Na CMED, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%).

Para cálculo do custo anual do tratamento foi considerada a posologia de nivolumabe de 480 mg a cada 4 semanas, sem compartilhamento de frascos. Assim, assumindo 52 semanas no ano, se estimam 13 infusões anuais, necessitando de 156 frascos quando utilizada a apresentação de 4 mL (12 frascos por infusão), ou de 65 frascos quando utilizada a apresentação de 10 mL (5 frascos por infusão) (**Erro! Autoreferência de indicador não válida.**). Não foi considerando o aproveitamento de doses.

Quadro 2. Preços e custos segundo proposta da empresa em 2019 para outra indicação, compras públicas e preço máximo de venda ao governo (PMVG) da CMED.

Apresentação	Oferta de preço pela empresa em 2019 (R\$)	Compras públicas (BPS e SIASG) (R\$)		CMED (PMVG 18%) (R\$) ^e	
	Custo anual	Menor preço por frasco	Custo anual ^d	Preço por frasco	Custo anual ^d
Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 4 mL	251.276,28 ^a	2.574,63 ^b	401.642,28	3.406,99	531.490,44
Nivolumabe: 10 mg/mL, frasco 10 mL		6.436,60 ^c	418.379,00	8.517,46	553.634,90

Fonte: elaboração própria.

Notas: **a** - No Relatório de Recomendação nº 541 da Conitec da “Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático”, a empresa fabricante da tecnologia fez uma proposta de preço que resultou em um **custo** mensal de R\$ 20.939,69. Não foi reportado o custo do frasco e apresentação considerada; e neste cálculo, não está claro se foi considerado aproveitamento de dose.

b Menor preço nas bases SIASG e BPS; custo unitário referente a oito compras totalizando 18.614 unidades.

c Menor preço nas bases SIASG e BPS; custo unitário referente a sete compras totalizando 9.153 unidades. Foram identificadas compras de poucas unidades em valores inferiores (R\$ 3.181,52 e R\$ 3.490,47), todavia, estes valores foram considerados outliers dos preços normalmente praticados pelo mercado, e muito distantes do valor tabela CMED.

d o cálculo do custo de um ano de tratamento não considera descontinuação, morte ou interrupção do tratamento devido à progressão.

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

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Este PTC visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: *Em pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP), recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina, o nivolumabe é eficaz e seguro quando comparado com a quimioterapia padrão?*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentou-se a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 3**. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com CECP, recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática)
Intervenção (tecnologia)	Nivolumabe
Comparação	Quimioterapia (metotrexato ou docetaxel) ^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>)	Ensaio clínico randomizado de fase II em diante e revisão sistemática (com ou sem meta-análise)

Legenda: ^a Também foram aceitos estudos comparando com cetuximabe.

Fonte: elaboração própria.

O processo de seleção de evidências está descrito no **Apêndice 2** e os estudos excluídos na elegibilidade, com as justificativas, são apresentados no **Apêndice 3**.

Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) (CheckMate 141), multicêntrico de fase III e aberto no qual se investigou o uso de nivolumabe em pacientes com CECP, recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (19–21). Foram randomizados 361 pacientes para receber nivolumabe ou terapia padrão com um único medicamento à escolha do investigador (metotrexato, docetaxel ou cetuximabe). O ponto de corte dos dados para as análises de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e segurança foi setembro de 2017, representando um acompanhamento mínimo de 24,2 meses (19).

As características dos participantes incluídos no estudo estão descritas no **Quadro 4** e mais detalhes sobre critérios de elegibilidade dos pacientes e características do estudo estão apresentadas no **Apêndice 4**.

Quadro 4. Características dos participantes incluídos no estudo

Estudo	Características dos participantes	Alternativas comparadas	N participantes que receberam tratamento (homens)	Idade mediana (amplitude)	Status ECOG – N (%)	Local do tumor primário – N (%)	N de linhas anteriores – N/total (%)	Recebeu cetuximabe anterior – N (%)
Ferris, 2016 e 2018 NCT02105636	Diagnóstico confirmado por histologia de carcinoma espinocelular recorrente de cabeça e pescoço (incluindo doença metastática), estágios III/IV. Progressão do tumor dentro de seis meses após a última dose de quimioterapia a base de platina. Cerca de 80% eram caucasianos e ex-fumantes.	Grupo Nivo: Nivolumabe IV, 3 mg/kg a cada 2 semanas Grupo CP: Pacientes receberam MTX 40–60 mg/m ² semanalmente, docetaxel 30–40 mg/m ² semanalmente ou cetuximabe 400 mg/m ² uma vez, depois 250 mg/m ² semanalmente	347 (96,1%) dos 361 randomizados receberam uma ou mais doses da terapia designada Grupo Nivo: 236 (197) Grupo CP: 111 (103) MTX n=46 docetaxel n=52 cetuximabe n=13	Grupo Nivo: 59 (29 - 83) Grupo CP: 61 (28 - 78)	Grupo Nivo: 0: 49 (20,4) 1: 189 (78,8) ≥2: 1 (0,4) NR: 1 (0,4) Grupo CP: 0: 23 (19,0) 1: 94 (77,7) ≥2: 3 (2,5) NR: 1 (0,8)	Grupo Nivo: Laringe: 34 (14,2) Cavidade oral: 108 (45,0) Faringe: 92 (38,3) Outros: 6 (2,5) Grupo CP: Laringe: 15 (12,4) Cavidade oral: 67 (55,4) Faringe: 36 (29,8) Outros: 3 (2,5)	Grupo Nivo: 1: 106 (44,2) 2: 80 (33,3) ≥3: 54 (22,5) Grupo CP: 1: 58 (47,9) 2: 45 (37,2) ≥3: 2 (2,5)	Grupo Nivo: 150 (62,5) Grupo CP: 72 (59,5)

Legenda: CP: cuidado padrão conforme escolha do investigador, N: número, Nivo: nivolumabe, NR: não reportado, m²: metro quadrado, mg: miligrama, MTX: metotrexato, pcts: pacientes. **Fonte:** Ferris *et al.*, 2016; elaboração própria.

6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os resultados da última atualização do estudo CheckMate 141 (06 de setembro de 2022)(22) (SG, SLP e taxa de resposta objetiva) foram consistentes com os apresentados na avaliação em 2 anos de seguimento (setembro de 2017)(19) e fornecem evidências de longo prazo para apoiar o benefício do tratamento com nivolumabe em relação ao cuidado padrão (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel) para pacientes com CECP, recidivado ou metastático após terapia à base de platina.

Sobrevida global (desfecho primário)

Os tratamentos com nivolumabe foram mais eficazes quando se avaliou o desfecho SG em comparação com cuidado padrão. Observou-se risco de morte 32% menor no grupo que recebeu nivolumabe (HR = 0,68 (IC 95%: 0,54 – 0,86) com acompanhamento de longo prazo (mínimo de 24,2 meses). A mediana da SG foi de 7,7

(IC 95%: 5,7 – 8,8) meses no braço nivolumabe e 5,1 (IC 95%: 4,0 – 6,2) meses no braço cuidado padrão. A taxa de SG estimada pelo Kaplan-Meier em 24 meses com nivolumabe foi de 16,9% (IC 95%: 12,4% - 22,0%), o que representa quase o triplo do resultado obtido para o grupo tratado com cuidado padrão (6,0%; IC 95%: 2,7% - 11,3%) (19)(Figura 1).

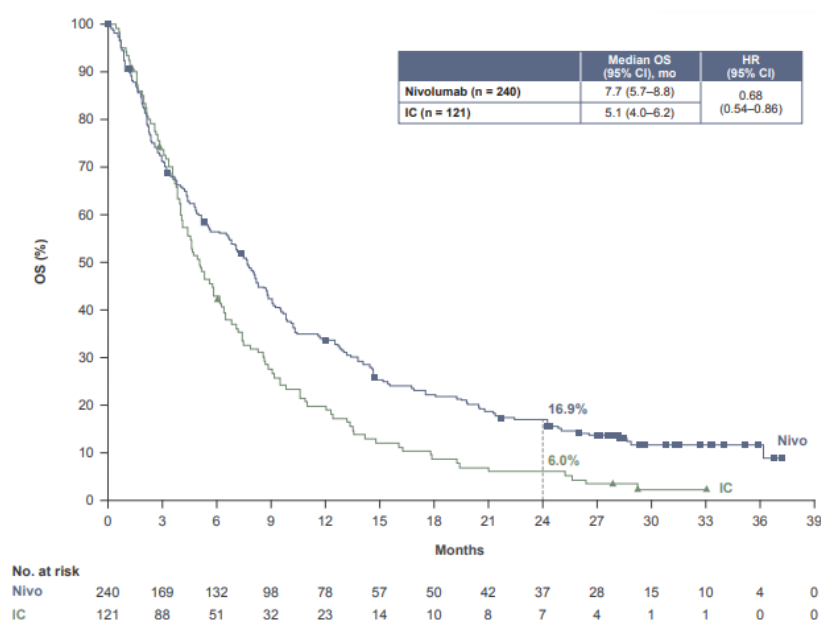


Figura 1. Sobrevida global (SG) com seguimento mínimo de 24,2 meses (população por intenção de tratar).

Fonte: extraído de Ferris *et al.*, 2018 (19).

O nível de expressão tumoral de PD-L1 pôde ser avaliado em 260 de 361 participantes (72,0%). Entre esses participantes, 57,3% foram identificados com nível de expressão de PD-L1 de 1% ou maior. No subgrupo que expressava PD-L1 tratado com nivolumabe observou-se, após 24,2 meses, uma redução de 45% no risco relativo de morte em relação ao grupo controle (HR = 0,55; IC 95% 0,39–0,78). Quando avaliados os subgrupos de pacientes não expressores de PD-L1, o benefício em SG não foi estatisticamente significativo (HR 0,73; IC95% 0,49-1,09) (19).

Um resumo dos efeitos dos tratamentos na SG publicados na última atualização dos dados do estudo CheckMate 141 (06 de setembro de 2022) (22) é apresentado na **Tabela 1** para a população geral, juntamente com os dados originais (19) obtidos no corte dos dados realizado em setembro de 2017.

Tabela 1. Resumo da sobrevida global – população geral.

Desfecho	Corte dos dados: setembro de 2017 (24,2 meses)		Corte dos dados: 06 de setembro de 2022	
	Nivo (n: 240)	CP (n: 121)	Nivo (n: 240)	CP (n: 121)
Óbitos, n/N (%)	203/240 (84,6)	114/121 (94,2)	220/240 (91,7)	119/121 (98,4)
SG mediana, meses (IC95%)	7,7 (5,7 – 8,8)	5,1 (4,0 – 6,2)	7,5 (5,5 – 9,1)	5,1 (4,0 – 6,0)
HR (IC95%)	0,68 (0,54 – 0,86)		0,70 (0,53 – 0,92)	

Legenda: CP: cuidado padrão conforme escolha do investigador (cetuximabe, metotrexato ou decetaxel), HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança, n: número, Nivo: nivolumabe, SG: sobrevida global Fonte: adaptado de Ferris 2018 (19) e ClinicalTrials (22).

Na análise primária (corte dos dados: 18 de dezembro de 2015), a taxa estimada de SG em 1 ano entre os pacientes tratados com nivolumabe (36,0%; IC95%: 28,5 – 43,4) foi mais que o dobro da taxa dos pacientes no grupo cuidado padrão (16,6%; IC95%: 8,6 – 26,8). O tratamento com nivolumabe foi associado a uma SG mediana mais longa do que todas as opções de cuidado padrão, porém, com diferença significativa apenas na comparação com o metotrexato (metotrexato (SG mediana: 4,6 meses; HR: 0,64; IC95%: 0,43 – 0,96), docetaxel (SG mediana: 5,8 meses; HR: 0,82; IC95%: 0,53 – 1,28) e cetuximabe (SG mediana: 4,1 meses; HR: 0,47; IC95%: 0,22 – 1,01)) (21).

Além disso, as estimativas de risco de morte (HR) entre os subgrupos demográficos e clínicos pré-especificados, incluindo idade, *status* de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), local do tumor, linhas anteriores de terapia sistêmica, expressão de PD-L1, *status* de HPV foram geralmente consistentes com a população ITT, favorecendo o nivolumabe (**Apêndice 5**) (19).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada em relação à SLP no corte dos dados de 18 de dezembro de 2015 (HR: 0,89; IC95%: 0,70 - 1,13; P = 0,32) (21). O cruzamento das curvas de Kaplan-Meier observado foi indicativo de não proporcionalidade. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 2,0 meses (IC95%: 1,9 - 2,1) no grupo nivolumabe versus 2,3 meses (IC95%: 1,9 - 3,1) no grupo cuidado padrão. Conforme mostrado na **Figura 2**, houve separação tardia das curvas de Kaplan-Meier em favor do nivolumabe e em 6 meses a taxa de SLP foi maior no grupo nivolumabe (19,7%; IC95%: 14,6 - 25,4) em comparação com grupo cuidado padrão (9,9%; IC95%: 5,0 - 16,9)(21).

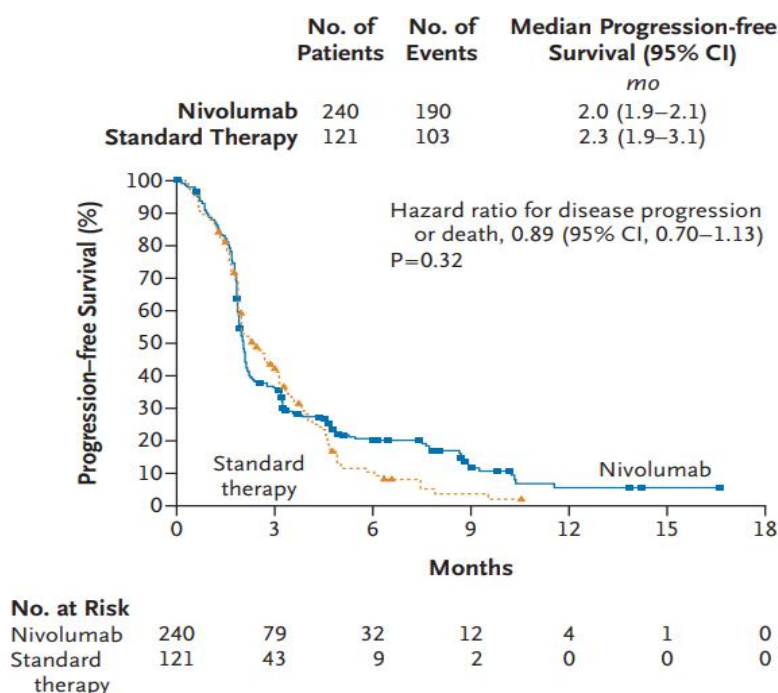


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes alocados aleatoriamente nos braços nivolumabe versus cuidado padrão.

Fonte: extraído de Ferris *et al.*, 2016 (21).

Um resumo dos efeitos dos tratamentos comparados na SLP do estudo CheckMate 141 é apresentado na **Tabela 2** para a população geral. Na análise dos dados em período de acompanhamento mais longo (19), a SLP (HR 0,87; IC95%: 0,68 - 1,11) não foi diferente das análises anteriores (21).

Tabela 2. Resumo da sobrevida livre de progressão - população geral.

Desfecho	Corte dos dados: setembro de 2017 (24,2 meses)		Corte dos dados: 06 de setembro de 2022	
	Nivo (n: 240)	CP (n: 121)	Nivo (n: 240)	CP (n: 121)
SLP mediana, meses (IC95%)	2,0 (1,9 – 2,1)	2,3 (1,9 – 3,1)	2,0 (1,9 – 2,1)	2,3 (1,9 – 3,1)
HR (IC95%)	0,87 (0,68 – 1,11)		0,86 (0,68 – 1,10)	

Legenda: CP: cuidado padrão conforme escolha do investigador (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel), IC: intervalo de confiança, n: número, Nivo: nivolumabe, SLP: sobrevida livre de progressão.

Fonte: adaptado de Ferris 2018 (19) e ClinicalTrials (22).

Taxa de resposta objetiva, tempo até a resposta e duração da resposta

A taxa de resposta objetiva permaneceu inalterada em relação à primeira análise, portanto, apenas a análise com maior tempo de acompanhamento é apresentada (**Tabela 3**) (19). No braço que recebeu tratamento com nivolumabe, foram observadas 7 respostas completas, incluindo 1 paciente com uma resposta parcial na análise anterior,

mas desde então converteu para uma resposta completa. O tempo mediano para resposta (amplitude) permaneceu inalterado em ambos os braços de tratamento em relação ao acompanhamento anterior: 2,1 (1,8 a 7,4) meses para nivolumabe *versus* 2,0 (1,9 a 4,6) meses para cuidado padrão. A duração mediana (amplitude) da resposta no grupo nivolumabe foi de 9,7 meses (2,8 a 32,8+), representando, para a mediana, mais que o dobro daquela observada no grupo cuidado padrão 4,0 meses (1,5+ a 11,3) (19).

Tabela 3. Taxa de resposta geral dos pacientes alocados nos braços nivolumabe *versus* cuidado padrão.

	Nivolumabe (n: 240)	Cuidado padrão (n: 121)
Melhor resposta geral, n (%)		
Resposta completa	7 (2,9)	1 (0,8)
Resposta parcial	25 (10,4)	6 (5,0)
Doença estável	55 (22,9)	43 (35,5)
Doença progressiva	99 (41,3)	42 (34,7)
Incapaz de determinar	54 (22,5)	29 (24,0)
Taxa de resposta objetiva, % (IC95%)	13,3 (9,3 – 18,3)	5,8 (2,4 – 11,6)
Tempo de resposta, mediana (intervalo), meses	2,1 (1,8 – 7,4)	2,0 (1,9 – 4,6)
Duração da resposta, mediana (intervalo), meses	9,7 (2,8 – 32,8+)	4,0 (1,5 – 11,3)

Legenda: IC: intervalo de confiança, n: número. Fonte: extraído de Ferris 2018 (19).

Qualidade de vida

No estudo publicado pelo grupo de Harrington em 2017 (20), o acompanhamento mediano (intervalo interquartil) para análise de qualidade de vida foi de 4,6 (2,3 - 6,2) meses. No início do estudo, 74–80% dos pacientes preencheram os questionários de desfechos relatados pelo paciente. No entanto, as taxas de preenchimento dos formulários diminuíram ao longo do tempo, o que impediu a realização de análises estatísticas ANCOVA além de 15 semanas. Assim, 129 pacientes (nivolumabe, n=93; cuidado padrão, n=36) que completaram qualquer um dos questionários de resultados relatados pelo paciente no início do estudo e pelo menos uma outra avaliação foram analisados (20).

Os resultados completos de qualidade de vida medidos no início, nas semanas 9 e 15, usando as ferramentas *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30), *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire head and neck cancer–specific module* (EORTC QLQ-H&N35) e *three-level European Quality of Life–5 Dimensions questionnaire* (EQ-5D-3L) são apresentados no **Apêndice 5** (20).

O EQ-5D escala visual analógica (EVA), foi semelhante entre os braços no início do estudo para a coorte analisada (n = 124). No entanto, os pacientes no grupo nivolumabe experimentaram uma melhora clinicamente significativa (diferença de 7 pontos ou mais) como avaliada pela variação média ajustada no score EVA entre o início e a semana 15, em contraste com uma deterioração clinicamente significativa no grupo cuidado padrão. A diferença entre os grupos na semana 15 foi estatisticamente e clinicamente significativa

a favor do nivolumabe (**Figura 3A**). O tempo mediano de deterioração no EQ-5D EVA não foi significativamente diferente (**Figura 3B, Figura 3C**) (20).

A pontuação para o índice de utilidade¹ no início do estudo com base nos atributos medidos pelo EQ-5D foi semelhante nos dois grupos de tratamento. Não houve diferenças estatisticamente nem clinicamente significativas nos resultados observados em 9 ou 15 semanas dentro ou entre os grupos (**Figura 3A**). O tempo médio de deterioração no índice de utilidade EQ-5D não foi estatisticamente significativo (**Figura 3B, Figura 3C**) (20).

¹ O índice de utilidade é um indicador composto que representa o valor considerado pela sociedade em relação ao estado de saúde de um determinado indivíduo.

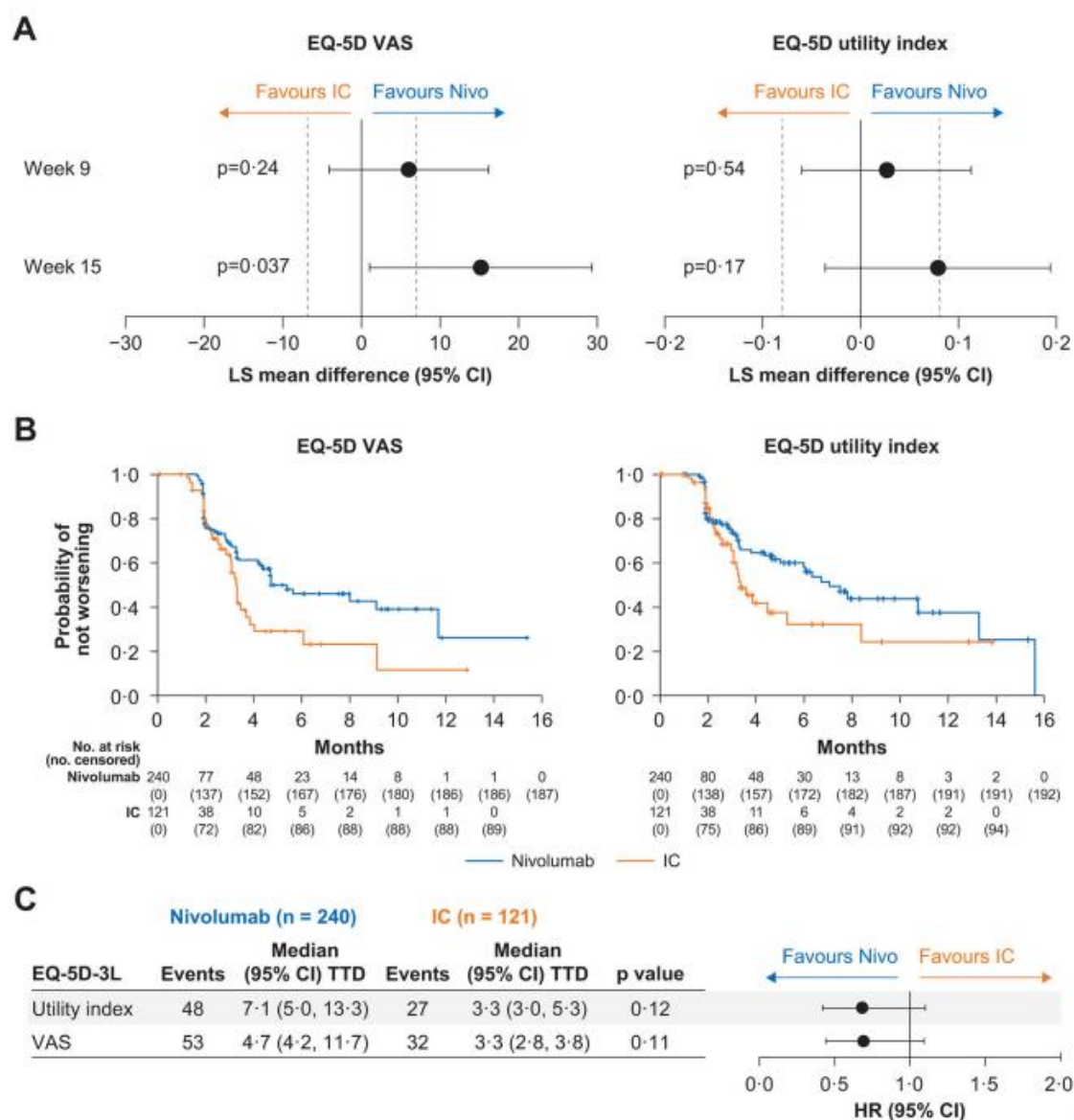


Figura 3. Qualidade de vida relacionada à saúde.

Notas: Diferença média ajustada dos mínimos quadrados (IC95%) entre nivolumabe e cuidado padrão nas semanas 9 e 15 (A); tempo até a deterioração (gráfico de Kaplan-Meier do tempo até a primeira deterioração clinicamente significativa (B) e estimativa de Kaplan-Meier do tempo mediano até a deterioração e HR (IC95%) (C).

Legenda: as linhas tracejadas em A indicam alteração clinicamente significativa (0,08 e 7 pontos para o índice de utilidade e VAS, respectivamente). CI: *confidence interval* (intervalo de confiança), EQ-5D-3L: questionário Europeu de qualidade de vida 5 dimensões de três níveis; HR: *hazard ratio*, IC: *investigator's choice* (cuidado padrão), LS: *least squares* (mínimos quadrados), Nivo: nivolumabe, VAS: *visual analogue scale* (escala visual analógica), TTD: tempo para deterioração.

Fonte: extraído de Harrington *et al.*, 2018 (20).

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Em relação aos efeitos indesejáveis, o foco foi nos desfechos de segurança (eventos adversos gerais e eventos adversos graves). Entre todos os pacientes tratados ($n = 347$), o grupo que recebeu tratamento com nivolumabe apresentou um perfil de segurança favorável em comparação com o grupo que recebeu cuidado padrão no acompanhamento de longo prazo.

O perfil de segurança permaneceu administrável e consistente com menos eventos adversos relacionados ao tratamento (EART) de grau 3–4 no grupo nivolumabe em comparação com o grupo cuidado padrão (**Tabela 4**). A incidência de EARTs graves foi menor no grupo nivolumabe (7,2%) em comparação com o grupo cuidado padrão (15,3%). Uma proporção maior de pacientes no grupo cuidado padrão em comparação com o grupo nivolumabe descontinuou o estudo devido a EARTs a qualquer momento (9,0% versus 4,2%).

Quatro EARTs levaram à descontinuação entre 1 e 2 anos no braço nivolumabe: nefrite; pneumonia; diabetes mellitus incontrolável, insuficiência cardíaca crônica e fadiga; e elevação da lipase com perda de peso progressiva ($n = 1$ cada). O número de mortes relacionadas ao tratamento em dois anos de acompanhamento permaneceu inalterado em relação à análise primária (21), 2 mortes no grupo nivolumabe (1 cada devido a pneumonite e hipercalemia) e 1 morte no grupo cuidado padrão devido a infecção pulmonar relacionada ao tratamento (19).

Tabela 4. EARTs mais comuns ($\geq 15\%$ em qualquer grupo) e EARTs selecionados entre todos os pacientes tratados.

Pacientes, n (%)	Nivolumabe (n = 236)		Cuidado padrão (n = 111)	
	Qualquer grau	Grau 3-4	Qualquer grau	Grau 3-4
Qualquer EARTs	146 (61,9)	36 (15,3)	88 (79,3)	41 (36,9)
RR de qualquer EART Grau 3-4	0,41 (IC95%: 0,28 – 0,61)			
EARTs em ≥15% dos pacientes				
Fadiga	37 (15,7)	5 (2,1)	20 (18,0)	3 (2,7)
Náusea	22 (9,3)	0	23 (20,7)	1 (0,9)
Anemia	12 (5,1)	3 (1,3)	19 (17,1)	6 (5,4)
Astenia	10 (4,2)	1 (0,4)	17 (15,3)	2 (1,8)
EARTs selecionado				
Pele	41 (17,4)	0	14 (12,6)	2 (1,8)
Endócrino	22 (9,3)	1 (0,4)	1 (0,9)	0
Gastrointestinal	20 (8,5)	1 (0,4)	16 (14,4)	2 (1,8)
Hepático	7 (3,0)	2 (0,8)	5 (4,5)	1 (0,9)
Pulmonar	7 (3,0)	2 (0,8)	1 (0,9)	0
Reações de hipersensibilidade/infusão	3 (1,3)	0	2 (1,8)	1 (0,9)
Renal	3 (1,3)	0	2 (1,8)	1 (0,9)

Legenda: EARTs: eventos adversos relacionados ao tratamento, IC: intervalo de confiança, n: número de pacientes.

Fonte: extraído de Ferris 2018 (19).

A maioria dos EARTs de grau 3–4 ocorreu nos primeiros 6 meses após o início do tratamento; 19,5%, 2,5% e 1,7% dos pacientes no braço de nivolumabe apresentaram EARTs de grau 3–4 nos primeiros 6 meses, entre 6 e 12 meses ou após 12 meses do início do tratamento, respectivamente. Houve 6 pacientes com EARTs de grau 3 ocorrendo pela primeira vez após 12 meses do início da terapia; 4 no grupo nivolumabe (hiperlipasemia e hiperamilasemia; hiponatremia; deterioração do diabetes mellitus; e aumento da lipase e diminuição do peso) e 2 pacientes no grupo cuidado padrão (hipotireoidismo e aumento da aspartato aminotransferase). Nenhum paciente apresentou EARTs de grau 4 durante esse período.

6.3 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no **Quadro 5**. Em resumo, a qualidade da evidência foi classificada como “moderada” a “alta”.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) do nivolumabe comparado com cuidado padrão para CECp recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.

Avaliação da Certeza							Sumário dos Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com CP*	Com Nivo		Risco com CP*	Diferença de risco com Nivo
Sobrevida global											
361 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	114/121 (94,2%)	203/240 (84,6%)	HR 0,68 (0,54 para 0,86)	942 por 1,000	301 menos por 1,000 (de 433 menos para 132 menos)
Sobrevida livre de progressão											
361 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	103/121 (85,1%)	190/240 (79,2%)	HR 0,87 (0,68 para 1,11)	851 por 1,000	94 menos por 1,000 (de 255 menos para 111 mais)
Qualquer EARTs - Grau 3-4											
347 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	41/111 (36,9%)	36/236 (15,3%)	RR 0,41 (0,28 para 0,61)	369 por 1,000	218 menos por 1,000 (de 266 menos para 144 menos)

Fonte: Elaboração própria

CP: cuidado padrão, DP: desvio padrão, ECR: ensaio clínico randomizado, IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo

* Cuidado padrão fornecido podia ser cetuximabe, metotrexato ou docetaxel

a. Não foi observado uma diferença significativa entre os grupos em relação à taxa de SLP. O intervalo de confiança cruza a linha de não efeito

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em até cinco anos de acompanhamento, tratamentos com nivolumabe foram associados, em média, a um risco de morte cerca de 30% menor (HR 0,68; IC95% 0,54 para 0,86) que tratamentos com cuidado padrão (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel) em população composta por expressores e não expressores de PDL-1. Na população que expressava PDL-1 a magnitude desse efeito foi mais expressiva, com redução de risco média estimada em 45%. Nesse tempo de acompanhamento, os grupos que receberam tratamento com nivolumabe apresentaram perfil de segurança favorável. Cabe destacar que na análise para o subgrupo de pacientes não expressores de PD-L1, o benefício em SG não foi estatisticamente significativo (HR 0,73; IC95% 0,49-1,09). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os efeitos de longo prazo das intervenções na SLP (HR 0,87; IC95% 0,68-1,11). No momento da última análise, havia 8 pacientes (3,4%) continuando em tratamento com nivolumabe e nenhum paciente continuando em cuidado padrão.

7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O objetivo desta avaliação econômica foi estimar a relação de custo-efetividade incremental resultante da comparação entre o uso de nivolumabe em relação à quimioterapia padrão para tratamento de segunda linha de câncer de cabeça e pescoço, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O modelo econômico utilizado na análise (análise de custo-efetividade [ACE]) foi elaborado em Excel®. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (23). 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 6)* (24).

Quadro 6. Características da avaliação econômica.

População-alvo	Indivíduos com CECP, recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Nivolumabe vs. Quimioterapia padrão com metotrexato ou docetaxel
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> , cinco anos.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida ganhos
Estimativas de efetividade	CheckMate 141 ClinicalTrials.gov número, NCT02105636
Estimativa de custos	Custos diretos médicos (aquisição, administração, monitoramento, acompanhamento multiprofissional e admissão hospitalar)
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística unidirecional.

Fonte: Elaboração própria.

7.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

Para o modelo aqui apresentado não se submeteu a priori um protocolo.

População-alvo

As características da coorte de pacientes (pacientes da análise principal) foram baseadas em dados do estudo CheckMate 141 (19). A coorte padrão de pacientes tinha idade mediana de 60 anos (variação: 28-83 anos) e 83,1% eram do sexo masculino. Aproximadamente 45% dos pacientes receberam pelo menos uma terapia de câncer

sistêmico antes do nivolumabe ou do cuidado padrão à escolha do pesquisador (cetuximabe, metotrexato ou docetaxel), enquanto o restante recebeu duas ou mais terapias anteriores.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o nivolumabe, considerando a posologia em bula: 480 mg, infusão intravenosa a cada 4 semanas com duração da terapia até progressão da doença (15).

Os comparadores (cuidado padrão à escolha do investigador) analisados no estudo CheckMate 141 foram o cetuximabe (n=13), metotrexato (n=46) ou docetaxel (n=52). Todavia, a DDT vigente para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço no SUS preconiza o metotrexato como agente único como terapia de escolha para a maioria dos pacientes com doença recidivada ou metastática. Preconiza-se também que, na doença metastática, seja utilizada monoterapia com metotrexato, derivado de platina ou taxano ou poliquimioterapia baseada em platina. Dessa forma, no braço comparador desse estudo econômico, considerou-se a quimioterapia padrão disponível no SUS e compatível com o estudo CheckMate 141, ou seja, com metotrexato ou docetaxel. Considerou-se a duração da terapia até a progressão da doença.

Importante considerar, entretanto, que no estudo CheckMate 141, as curvas de SG e SLP derivadas do acompanhamento dos pacientes no grupo comparador não foram relatadas de forma estratificada por tipo de medicamento, apenas para a população geral independente do tratamento recebido. Devido à inexistência da informação estratificada, essas curvas serão utilizadas para compor o modelo de sobrevida particionada.

Horizonte temporal, ciclos e taxa de desconto

A duração do ciclo foi de um mês e o horizonte de tempo do modelo foi *life-time* (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 desfechos foram descontados de acordo com a diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (MS) em 5%.

Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV) foram considerados os desfechos primários dessa análise.

Racional da avaliação econômica

Considerando a disponibilidade das curvas de sobrevida para as intervenções em análise, reportadas no estudo CheckMate 141(19,21), uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). Este tipo de análise é frequentemente utilizado para informar as decisões de reembolso de medicamentos oncológicos considerando a relevância dos desfechos de progressão e morte, além do formato de dados usualmente reportados que permitem que as curvas de sobrevida sejam extrapoladas para o horizonte temporal da análise através de distribuições paramétricas.

A PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na **Figura 4** com os respectivos estados de saúde: pré-progressão, pós-progressão e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. No início do modelo, todos os pacientes estavam no estado de saúde 'pré-progressão'. A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por $1 - SG$, enquanto a proporção de pacientes do estado 'pós-progressão' é calculada subtraindo a SLP da SG. O tempo em cada estado de saúde foi estimado pelo cálculo da área sob as curvas.

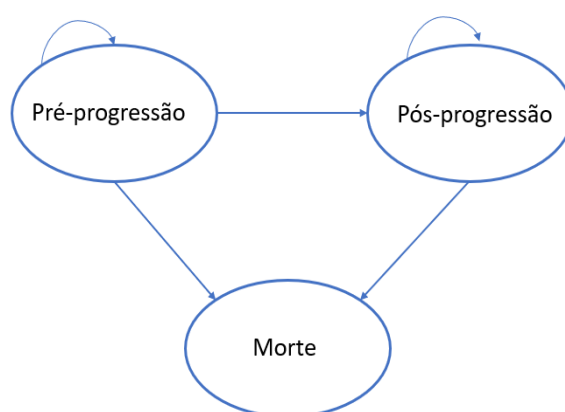


Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

Fonte: elaboração própria.

As estimativas de SG e SLP para os braços nivolumabe e quimioterapia foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo do CheckMate 141 (19,21) por meio da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, gompertz, log-logística, log-normal e gama generalizada, e aplicadas ao respectivo estado de saúde. Foi utilizada a estratégia *piecewise*, na qual as curvas de KM para SG e SLP do braço intervenção e braço comparador foram aplicadas ao modelo até o último ponto apresentado no gráfico e, a partir deste ponto, foram aplicadas as curvas extrapoladas.

Para avaliar a adequação das curvas utilizou-se a inspeção visual, considerando viabilidade clínica e priorizando o cenário mais conservador, seguido pela análise dos testes AIC/BIC. A distribuição com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) foi considerada a de melhor ajuste (25). A SLP e SG empíricas e suas extrapolações, assim como valores correspondentes de AIC/BIC, estão apresentadas no **Apêndice 6**.

Efetividade e utilidade

A **Figura 5** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o braço nivolumabe (distribuições gompertz e gama generalizada para SG e SLP, respectivamente).

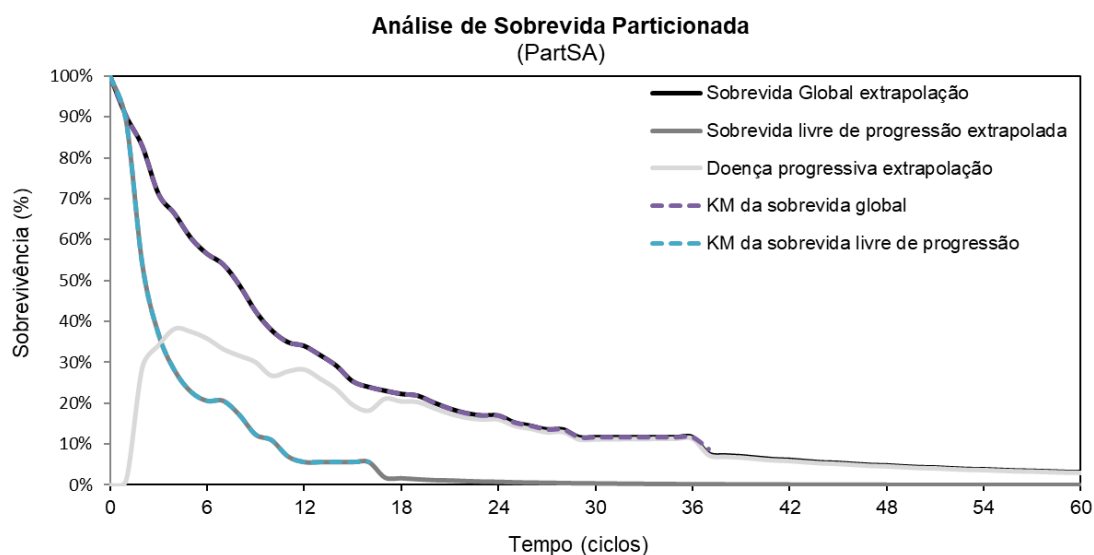


Figura 5. Curvas de KM e curvas extrapoladas para SG e SLP referente ao braço nivolumabe.

Fonte: elaboração própria.

A **Figura 6** mostra as curvas de KM e as curvas extrapoladas com melhor ajuste escolhidas para o braço quimioterapia padrão (distribuições *Weibull* tanto para SG quanto para SLP).

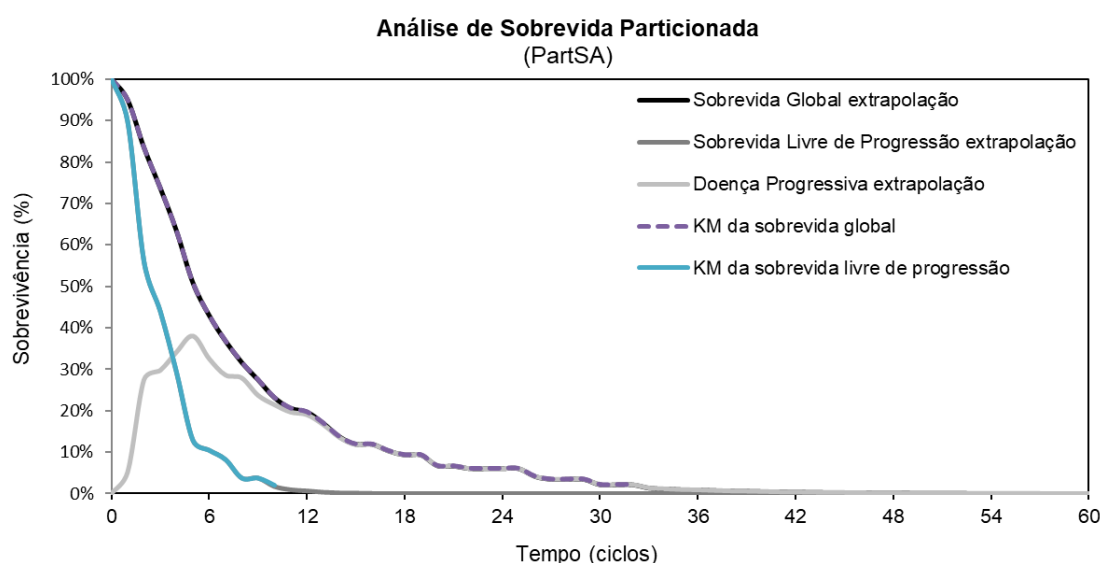


Figura 6. Curvas projetadas para o braço quimioterapia padrão.

Fonte: elaboração própria.

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 CheckMate 141 (nivolumabe: pré progressão 0,805 (IC95% 0,786–0,824) e pós progressão 0,746 (IC95% 0,716–0,775); quimioterapia à escolha do investigador: pré progressão 0,770 (IC95% 0,708–0,833) e pós progressão 0,676 (IC95% 0,600–0,752))(26,27). Todavia, considerou-se que estes valores, especialmente no estado pré-progressão são próximos ao valor de utilidade da população geral no país (0,824)(28), 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 (pré progressão: 0,517 (IC95%: 0,497 – 0,537), pós progressão: 0,280 (IC95%: 0,260 – 0,300))(29).

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.

Os custos do nivolumabe foram calculados como produto do custo unitário e da dose administrada por ciclo do modelo, considerando o compartilhamento de frascos na

posologia descrita anteriormente. Para o caso base, os custos de aquisição de medicamentos foram baseados nos menores preços obtidos em busca no BPS, apresentados na seção “5.2 Preço das tecnologias” deste relatório. Em cenário alternativo, considerou-se o custo mensal do tratamento referente ao valor proposto pelo fabricante da tecnologia no Relatório de Recomendação nº541 da Conitec (30).

Para o braço quimioterapia padrão, independente se realizada com metotrexato ou docetaxel, 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 em todos os ciclos do modelo para pacientes que permaneciam no estado pré-progressão.

O acompanhamento dos pacientes com CECP incluiu exame clínico, exame laboratorial e de imagem. Os custos unitários das consultas e exames foram retirados da Tabela SIGTAP. De acordo com o estudo de custo-efetividade do grupo de Haddad (26) realizado nos Estados Unidos, os custos de monitoramento da doença incluem hemograma, avaliação de parâmetros renais, hepáticos e tireoidianos. De forma complementar, foi realizada uma busca no 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).

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 do estudo de Ferris 2018 (19) e o custo aplicado foi referente ao procedimento “03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLINICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO”.

Os parâmetros do modelo estão dispostos na **Tabela 5** e os custos detalhados foram apresentados no **Apêndice 7**.

Tabela 5. Parâmetros do modelo.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Límite Inferior	Límite Superior	Função de Distribuição	Fonte
Taxa de desconto	0,050000	0,0450	0,0550	NA	Premissa
Fator de correção custos	1,000000	1,0000	2,8000	NA	Premissa
Utilidade pre progressão	0,517000	0,497	0,537	Beta	Tringale 2018
Utilidade pós progressão	0,280000	0,260	0,300	Beta	Tringale 2018
Custo nivolumabe (por ciclo)	R\$ 33.470,19	30123,2	36817,2	Gama	Calculado; menor custo BPS
Custo quimioterapia padrão (por ciclo)	R\$ 800,00	800,0	800,0	Gama	SIGTAP
Custo EA nivolumabe	R\$ 56,22	50,5965	61,8402	Gama	SIGTAP; Checkmate 141
Custo EA quimioterapia padrão	R\$ 135,59	122,0268	149,1439	Gama	SIGTAP; Checkmate 141
Custo pré-progressão	R\$ 47,48	42,7	52,2	Gama	SIGTAP
Custo pós-progressão	R\$ 847,48	762,7	932,2	Gama	SIGTAP

Fonte: Elaboração própria.

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 fator de correção de decaimento linear da eficácia ao longo do tempo. Custos oriundos da SIGTAP não foram variados na análise de sensibilidade, mas apenas a frequência de utilização, pois os valores financiados pelo SUS são fixos. Para representação destes resultados, gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais.

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.

7.2 Resultados

No caso base, a intervenção com nivolumabe foi associada a custos incrementais da ordem de R\$ 136.737 e benefícios incrementais de 0,12 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) sugere que o nivolumabe não é custo-efetivo quando considerado o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ incremental (RCEI R\$ 1.117.615) (Tabela 6 e

Figura 7).

Tabela 6. Custos, desfechos e RCEI.

Intervenção	Custo total	AVAQ	AV	RCUI (R\$/AVAQ)	RCEI (R\$/AV)
Quimioterapia padrão	R\$ 6.509	0,24	0,62	R\$ 1.117.615	R\$ 372.315
Nivolumabe	R\$ 143.246	0,36	0,99		
Incremental	R\$ 136.737	0,12	0,37		

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

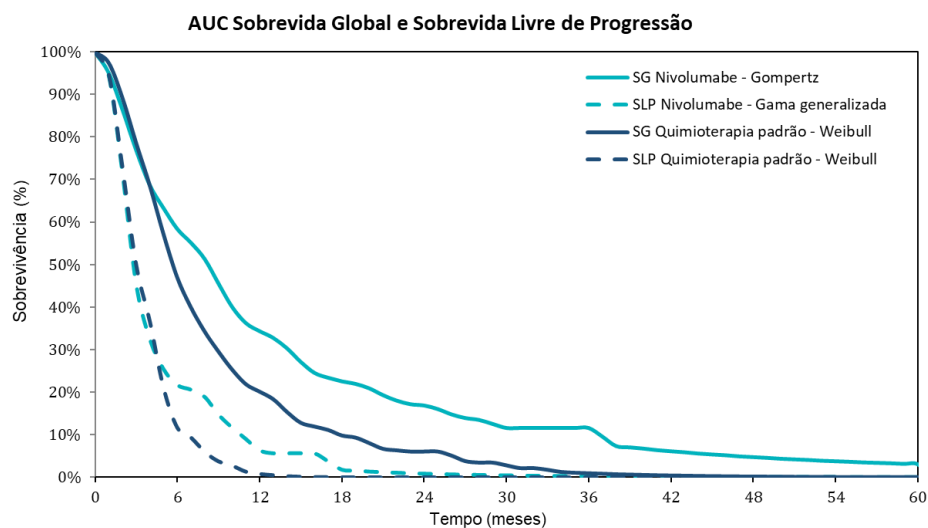


Figura 7. Sobreposição das curvas de SG e SLP para as intervenções comparadas.

Fonte: elaboração própria.

Resultados das análises de sensibilidade probabilística

Na **Figura 8** é representado o plano de custo-efetividade incremental, mostrando que em todas as simulações, o tratamento com nivolumabe foi relacionado a aumentos em AVAQ, porém com RCEI superior ao limiar de R\$ 120.000. Na **Figura 9** apresenta-se a curva de aceitabilidade.

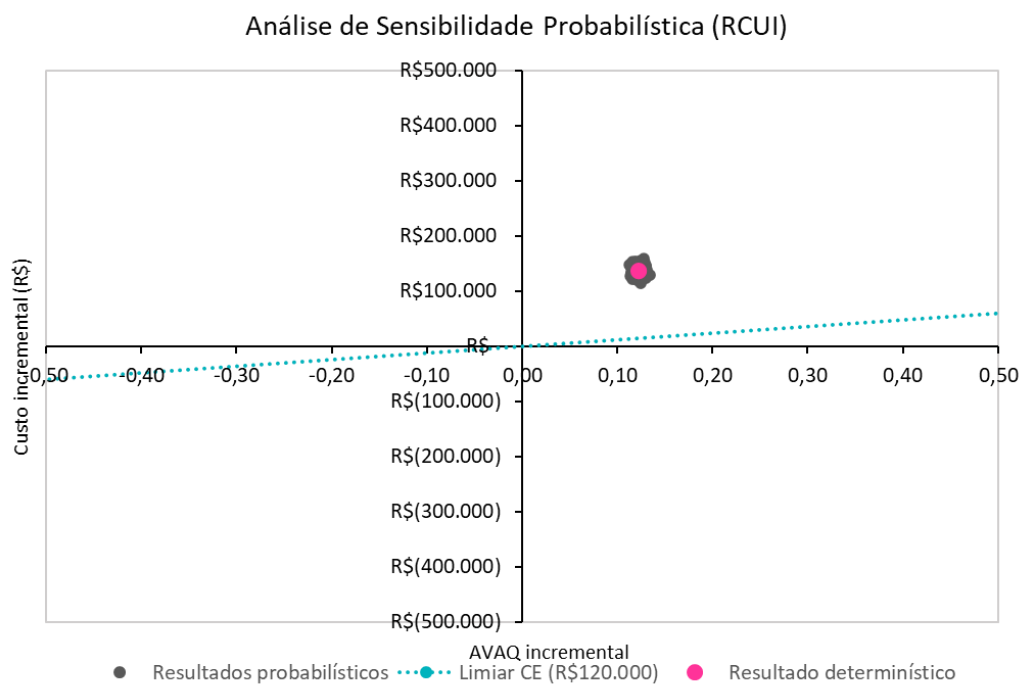


Figura 8. Plano de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

Fonte: elaboração própria.

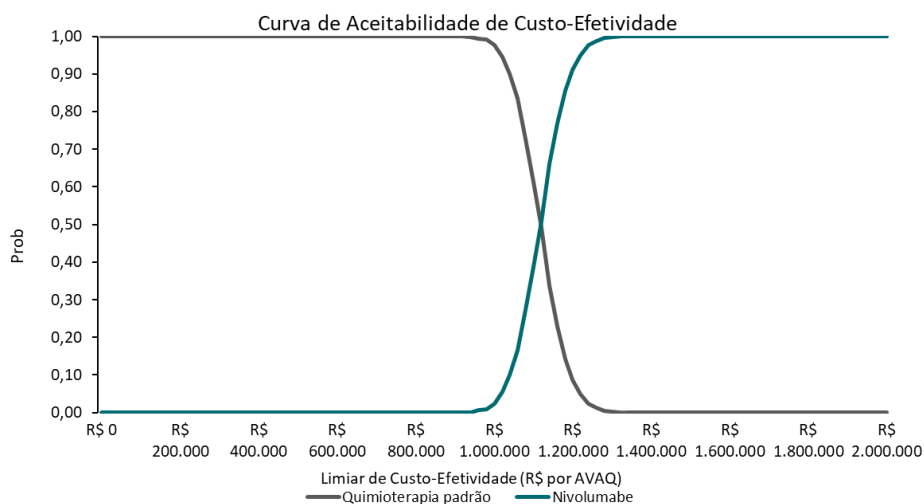


Figura 9. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade, considerando PSA.

Fonte: elaboração própria.

Resultados das análises de sensibilidade determinística

Em nenhuma das análises o tratamento com nivolumabe foi associado a RCEI inferior ao limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000, e o parâmetro de maior impacto foi o custo unitário do nivolumabe e os valores de utilidade nos estados pré- e pós-progressão (

Figura 10).

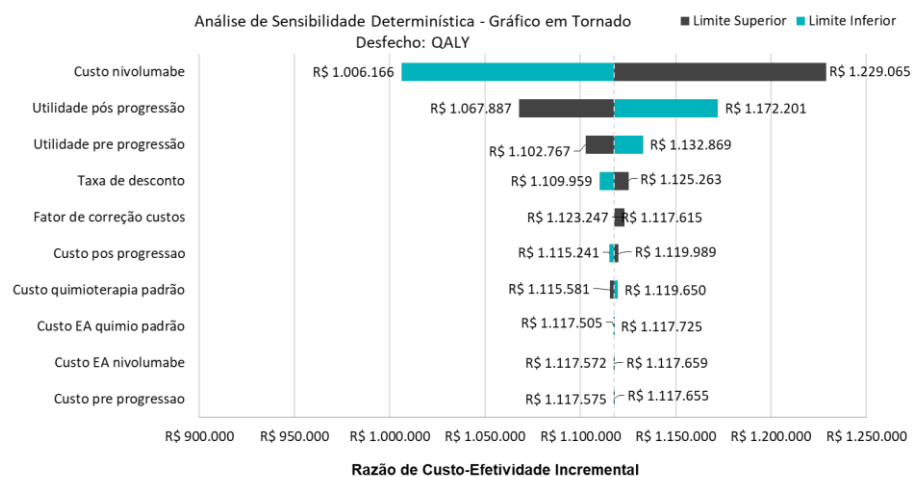


Figura 10. Análise de sensibilidade determinística.

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 o delineamento do estudo observaram-se as premissas da Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (31). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos do modelo de AIO foram sumarizados no **Quadro 7** (24).

Quadro 7. Características da análise de impacto orçamentário (análise principal).

População-alvo	Adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Quimioterapia padrão (metotrexato ou docetaxel)
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

A população elegível foi estimada considerando a metodologia epidemiológica, uma vez que não foram identificados dados de demanda aferida que se aproximassem da população elegível. Para o cálculo, partiu-se da projeção da população brasileira do 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) divulgada 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 estruturadas na literatura por estudos nos quais se reportassem os percentuais dos cânceres de cabeça e pescoço por localização anatômica. Foram identificados três estudos brasileiros (30–32) e o percentual dos demais cânceres de cabeça e pescoço foi estimado como uma média dos valores reportados (**Apêndice 8**), o qual foi somado à projeção do número total de pessoas com cânceres de laringe, de 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 (31,32), e o percentual de pacientes recidivados após terapia local (14-32%) ou metastáticos (3-10%)

(33). Além disso, foram excluídos pacientes que seriam potencialmente elegíveis à terapia de resgate curativa (34). Por fim, não foram identificadas informações na literatura sobre o percentual de pacientes que estariam em segunda linha de tratamento, e por isso, assumiu-se o valor de 50% como premissa, e estes valores foram amplamente variados na análise de sensibilidade (30-70%) (**Quadro 8**).

Quadro 8. Estimativa de pacientes incidentes por ano.

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 (literatura)	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
Em segunda linha (após quimio a base de platina) (50%)	2.930	2.947	2.964	2.979	2.994
Estimativa preliminar da população elegível	2.930	2.947	2.964	2.979	2.994

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 9**).

Quadro 9. 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	2.930	166	24	8	4
Entram no 2º ano e permanecem sem progressão		2.947	167	25	8
Entram no 3º ano e permanecem sem progressão			2.964	168	25
Entram no 4º ano e permanecem sem progressão				2.979	169
Entram no 5º ano e permanecem sem progressão					2.994
Total de pacientes elegíveis	2.930	3.113	3.155	3.180	3.200

Legenda: ^a Foram aplicadas taxas de óbito e progressão do grupo espera vigilante. Fonte: Elaboração própria.

Considerando que no ECR no qual se avaliou o tratamento com nivolumabe a análise para o subgrupo de pacientes não expressores de PD-L1 não foi estatisticamente significativa (HR 0,73; IC95% 0,49-1,09), foi feito um cenário na AIO incluindo apenas pacientes PD-L1 $\geq 1\%$, aplicando a frequência de 41,3% reportada no CheckMate-141(35). Nesta análise, o número de pacientes elegíveis incidentes variou de 1.209 no primeiro ano a 1.236 no quinto ano.

Market share

O *market share* representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia dentro a população elegível. O cenário atual – no qual o nivolumabe não está disponível – foi comparado a dois cenários propostos. No cenário proposto 1, considerou-se um *market share* crescente de 10% ao ano. No cenário proposto 2, considerou-se um *market share* crescente de 20% ano, conforme mostrado na **Tabela 77**.

Tabela 7. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário para tecnologias em avaliação.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual					
Quimioterapia padrão	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Nivolumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário alternativo 1					
Quimioterapia padrão	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Nivolumabe	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Cenário alternativo 2					
Quimioterapia padrão	80,0%	60,0%	40,0%	20,0%	0,0%
Nivolumabe	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%

Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva e horizonte temporal

Foi adotada a perspectiva do SUS e o horizonte temporal de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (29).

Custos

Todos os custos foram apresentados no **Apêndice 7** e abrangeram custos de tratamento e acompanhamento. O custo anual do tratamento com nivolumabe aplicado foi de R\$ 401.624,28. Para a quimioterapia padrão, o custo anual foi de R\$ 9.600,00 referente a um procedimento mensal de quimioterapia para CECP no valor de R\$ 800 (SIGTAP).

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 $\pm 10\%$ (Apêndice 10). 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 pós progressão (resultados apresentados no Apêndice 10).

8.2 Resultados

Resultados da análise principal

A incorporação do nivolumabe levaria a um aumento nos custos, resultando num impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 1.834.252.142 num cenário de *market share* crescente a 10% ao ano, e de 3.671.683.731 num cenário de *market share* crescente de 20% ao ano (Tabela 8 e Figura 11).

Tabela 8. Impacto orçamentário incremental anual para os cenários alternativo 1 e 2 considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Quimioterapia padrão	29.796.753	35.848.148	37.860.202	38.340.527	68.274.139	210.119.770
Nivolumabe	0	0	0	0	0	0
Total	29.796.753	35.848.148	37.860.202	38.340.527	68.274.139	210.119.770
Cenário alternativo 1						
Quimioterapia padrão	26.817.078	29.266.144	27.455.293	24.046.222	45.994.317	153.579.053
Nivolumabe	117.840.308	244.590.666	374.184.280	509.595.302	644.582.304	1.890.792.859
Total	144.657.385	273.856.810	401.639.572	533.641.524	690.576.621	2.044.371.912
Impacto orçamentário incremental	114.860.632	238.008.662	363.779.370	495.300.997	622.302.481	1.834.252.142
Cenário alternativo 2						
Quimioterapia padrão	23.837.402	22.684.139	17.050.383	9.751.917	25.266.254	98.590.095
Nivolumabe	235.346.743	490.867.473	748.368.559	1.019.190.604	1.289.440.026	3.783.213.405
Total	259.184.145	513.551.612	765.418.943	1.028.942.520	1.314.706.280	3.881.803.500
Impacto orçamentário incremental	229.387.392	477.703.464	727.558.741	990.601.993	1.246.432.140	3.671.683.731

Fonte: Elaboração própria.

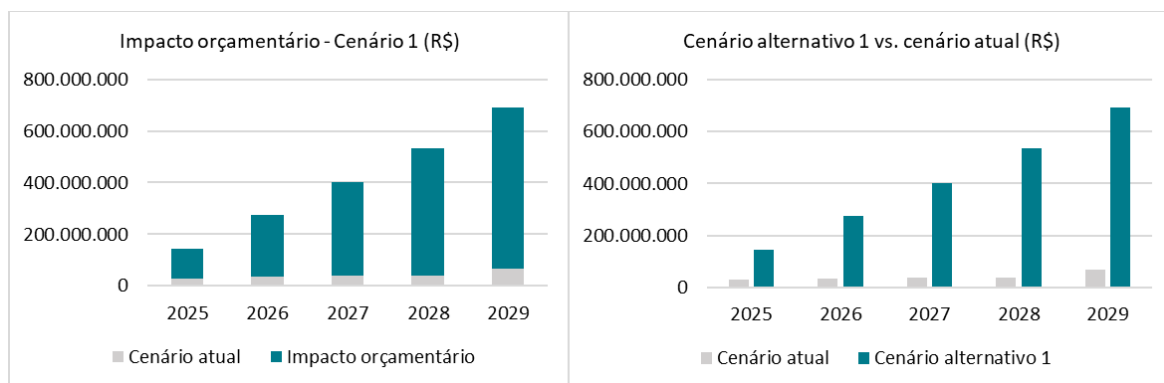


Figura 11. Análise de impacto orçamentário para o cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Fonte: Elaboração própria.

Na análise de sensibilidade observou-se que o parâmetro de maior incerteza é o percentual de cânceres com subtipo histológico de células escamosas. Os resultados da AIO considerando apenas custo de aquisição dos tratamentos estão apresentados no Apêndice 9.

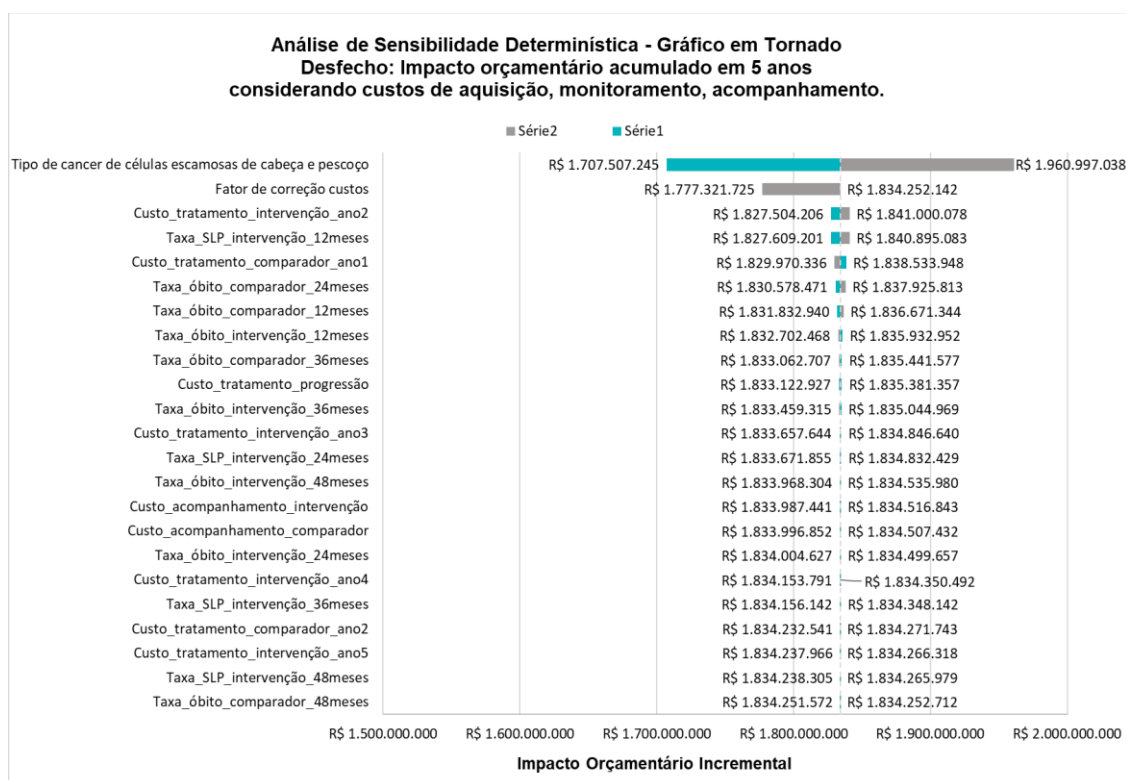


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário no cenário 1 considerando custos de tratamento e acompanhamento.

Fonte: Elaboração própria

Na análise considerando o custo anual do nivolumabe de R\$ 251.276 (referente ao custo apresentado no Relatório de Recomendação nº 541 da Conitec), o IO incremental acumulado em cinco anos seria de R\$ 1.135.760.136 num cenário de *market share* crescente a 10% ao ano, e de R\$ 2.274.699.719 num cenário de *market share* crescente de 20% ao ano.

Considerando a população apenas de pacientes PD-L1 \geq 1%, o impacto orçamentário seria de R\$ 757.073.599 no cenário 1 (*market share* 10% ao ano) e R\$ 1.515.459.490 no cenário 2 (*market share* 20% ao ano), quando considerado o custo anual de R\$ 401.624,28 por paciente. Na mesma análise, porém assumindo o custo anual de R\$ 251.276 (Relatório de Recomendação nº 541), o IO acumulado em cinco anos seria de R\$ 468.776.344 no cenário 1 (*market share* 10% ao ano) e R\$ 938.864.981 no cenário 2 (*market share* 20% ao ano).

9 ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos atores consultados na reunião de escopo para atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para câncer de cabeça e pescoço, para compor a pergunta norteadora deste relatório. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do nivolumabe no SUS pelas partes interessadas, uma vez que o nivolumabe já é utilizado no SUS para o tratamento primeira linha do melanoma avançado (irressecável e metastático).

No acompanhamento de longo prazo (mínimo de 2 anos), o nivolumabe manteve um perfil de segurança favorável em comparação com metotrexato, docetaxel ou cetuximabe. No momento da análise, havia 8 pacientes (3,4%) continuando o tratamento com nivolumabe e nenhum paciente continuando no braço metotrexato, docetaxel ou cetuximabe. Além disso, o nivolumabe apresenta a conveniência de ser utilizado em infusão a cada duas semanas, comparado com a infusão semanal dos seus comparadores (cetuximabe, metotrexato e docetaxel).

10 IMPLEMENTAÇÃO E VARIABILIDADE

A maior questão referente à implementação 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. Entretanto, nivolumabe está disponível no SUS para outras indicações, de forma que a implementação desta tecnologia no contexto do CECP não deve enfrentar barreiras logísticas.

A viabilidade da intervenção pode ser comprometida pelas estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apresentadas, com necessidade de grande incremento de recursos para aquisição do nivolumabe.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 22/2024 esteve aberta de 05 a 14 de abril do mesmo ano, e recebeu apenas uma inscrição. Verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades desta Chamada. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas e associações de pacientes. No entanto, a busca ativa não obteve retorno dos usuários indicados.

12. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em abril de 2023 por nivolumabe para o tratamento de pacientes com CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina, foram encontradas recomendações 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). Não foi encontrada avaliação do nivolumabe para pacientes com CECP recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina na *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) (Argentina) (Quadro 10).

Quadro 10. Recomendações de outras agências de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra)	recomendou o nivolumabe como uma opção para o tratamento de CECP recidivado ou metastático em adultos cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina, apenas se: a doença progrediu dentro de 6 meses após a quimioterapia e mediante a um acordo comercial em que a empresa oferece um desconto no preço do nivolumabe.
SMC (Escócia)	Recomendou o nivolumabe para uso restrito no NHS da Escócia. O nivolumabe foi recomendado como monoterapia, para o tratamento do CECP em adultos progredindo durante ou após terapia à base de platina. No entanto, o tratamento com nivolumabe está sujeito a uma regra de interrupção clínica de dois anos.
CADTH (Canadá)	Recomendou o nivolumabe como uma opção para o tratamento de CECP recidivado ou metastático em adultos cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina.
PBAC (Austrália)	Recomendou o nivolumabe como uma opção para o tratamento de CECP recidivado ou metastático em adultos cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina.
ANMAT (Argentina)	Não identificada

Fonte: elaboração própria.

13. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

- i. 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.
- ii. 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 05 tecnologias para segunda linha de tratamento de adultos com CECP R/M após quimioterapia à base de platina (**Quadro 11**).

Quadro 11 - Tratamento de segunda linha de pessoas adultas com CECR R/M após uso de platina

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)
Atezolimumabe + bevacizumabe	Anti-PDL1/PD-1 e anti-VEGF	Intravenosa	3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice e Cadth: sem avaliação
Buparlisibe	Inibidor de PI3K	Oral	3		
Ficlatuzumabe	Inibidor de HGF	Intravenosa	3		
Zanzalintinibe	Inibidor de HGF/VEGF-1	Oral	3		
Palbociclibe	Inibidor de CDK	Oral	3		

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; PDL1 – ligante 1 da morte celular programada; PD-1 - receptores 1 de morte programada; PI3K - inibidor de fosfoinositídeo 3-quinase; HGF - fator de crescimento de hepatócitos; VEGF - fator de crescimento do endotélio vascular; CDK - quinase dependente de ciclina

Atezolizumabe associado ao bevacizumabe, anticorpo monoclonal humano (imunoglobulina G1) e antiangiogênico, de uso intravenoso, com funções de bloquear a interação da proteína do ligante-1 da morte celular programada (Programmed-death ligand 1: PD-L1) com os receptores 1 de morte programada (Programmed cell death 1: PD-1); e inibir o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF); que, respectivamente, promovem a resposta imunomediada antitumoral e reduzem a formação de vasos sanguíneos no tumor². A combinação é testada em ensaio de fase III (NCT05063552), em recrutamento, randomizado, aberto, com previsão de fim no ano de 20274, com o objetivo de avaliar se bevacizumabe adicionado à quimioterapia padrão ou terapia combinada com bevacizumabe e atezolizumabe são mais efetivos que a quimioterapia padrão associado ao cetuximabe no tratamento de pacientes com CECR R/M, adultos, sem uso prévio de antiangiogênicos e com expressão PD-L1 $\geq 1\%$. As tecnologias não possuem registro para CECR RM3,4,5.

Buparlisibe é um inibidor oral de fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) que apresenta atividade pró-apoptótica e antiangiogênica, para o potencial tratamento de pessoas com CECR R/M5. A tecnologia é avaliada em ensaio clínico de fase III (NCT04338399),

randomizado, aberto, ativo (mas não recrutando), a fim de avaliar se buparlisibe mais paclitaxel versus paclitaxel sozinho, é efetivo e seguro em pacientes com CECP R/M, após uso de anti-PD1/anti PDL1, com ou sem platina⁵. A tecnologia não possui registro nas agências sanitárias pesquisadas para nenhuma indicação clínica^{1,2,3}.

Ficlatuzumabe é inibidor do fator de crescimento de hepatócitos (HGF), de uso venoso, para potencial tratamento de pessoas com CECP R/M é avaliado em associação com cetuximabe e comparado a cetuximabe mais placebo em pessoas com CECP R/M, a fim de avaliar eficácia e segurança da combinação⁴. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de fase III (NCT06064877), em recrutamento, com previsão de conclusão em 2027, incluiu participantes que falharam anti-PD-1/PD-L1 com platina^{4,5}. Flicatuzumabe não possui registro para nenhuma indicação nas agências sanitárias pesquisadas, enquanto o cetuximabe possui registro para CECP e outros cânceres^{1,2,3}.

Zanzalintinibe é um inibidor oral de tirosina quinase que antagoniza os receptores HGF e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF-1) e interfere na divisão celular cancerígena, para o potencial tratamento oral de pessoas com CECP R/M PD-L1 positivo⁵. Ensaio NCT06082167, de fase II/III, randomizado, duplo-cego, com previsão de finalização em 2028, compara o uso de zanzalintinibe com pembrolizumabe versus pembrolizumabe, a fim de avaliar a sobrevida geral e sobrevida livre de progressão com o tratamento combinado^{4,5}. Zanzalintinibe não possui registro para nenhuma indicação clínica, já o pembrolizumabe tem indicação para tratamento de CECP nas agências sanitárias pesquisadas^{1,2,3}.

Palbociclibe, por via oral, é avaliado em estudo (NCT04966481) multicêntrico, aberto, randomizado, de fase III, em recrutamento, com previsão de conclusão em 2027, a fim de avaliar se palbociclibe, associado a cetuximabe, em comparação à monoterapia com cetuximabe, melhora a sobrevida global de pacientes com CECP R/M com progressão da doença após uso de anti-PD-1/PD-L1. O palbociclibe é um inibidor de molécula pequena reversível e altamente seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) que reduz a proliferação celular, bloqueando a progressão da célula de G1 para a fase S do ciclo celular. A inibidor de CDK possui registro para outros cânceres nas agências sanitárias pesquisadas; já o cetuximabe, possui registro para CECP R/M.

Não há parecer das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) canadense (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Cadth) e inglesa (National Institute for Health and Care Excellence – Nice) sobre essas tecnologias para CECP R/M.

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>

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em tempo de acompanhamento de 2 anos, o tratamento com nivolumabe foi associado a uma diminuição média de risco de morte que variou cerca de 30% na população geral (HR 0,68; IC95% 0,54 para 0,86) a 45% na população que expressava PDL-1 (HR = 0,55; IC 95% 0,39–0,78). O tratamento com nivolumabe foi associado a um perfil de segurança favorável. Na análise para o subgrupo de pacientes não expressores de PD-L1, o benefício em SG não foi estatisticamente significativo (HR 0,73; IC95% 0,49-1,09). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os efeitos das tecnologias comparadas para SLP (HR 0,87; IC95% 0,68-1,11). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento (EARTs) graves foi menor no grupo nivolumabe (7,2%) em comparação com o grupo cuidado padrão (15,3%). Uma proporção maior de pacientes no grupo cuidado padrão em comparação com o grupo nivolumabe descontinuou o estudo devido a EARTs a qualquer momento (9,0% versus 4,2%). A qualidade da evidência foi classificada como ‘moderada’ a ‘alta’.

Em relação aos resultados da avaliação econômica, o uso do nivolumabe resultou em custos incrementais da ordem de R\$ 136.737 e benefícios incrementais de 0,12 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é maior que o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ (RCEI R\$ 1.117.615) e, na perspectiva do SUS, o nivolumabe não foi considerado custo-efetivo quando comparado aos tratamentos com quimioterápicos. Os resultados foram robustos e consistentes conforme demonstrado na análise de sensibilidade.

A análise de impacto orçamentário corrobora com os achados da avaliação econômica, pois a incorporação do nivolumabe levaria a incremento do orçamento do SUS. O custo anual estimado do tratamento com nivolumabe por paciente é de R\$ R\$ 401.624,28. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos seria de R\$ 1.834.252.142 pressupondo-se uma taxa de difusão crescente de 10% ao ano, e de R\$ 3.671.683.731 para taxa de 20% ao ano. Considerando a população apenas de pacientes PD-L1 \geq 1% (cerca de 1.200 pacientes incidentes ao ano), o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 757.073.599 no cenário 1 (taxa de difusão de 10% ao ano) e R\$ 1.515.459.490 no cenário 2 (taxa de difusão de 20% ao ano).

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 nivolumabe para o tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP), recidivada ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática), por considerar o alto custo da tecnologia, a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 31 foi realizada entre os dias 18/06/2024 e 08/07/2024. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos de espaço de contribuições quanto: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

16.1. Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 31/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática. Seu desenvolvimento, gerenciamento e operacionalização se deu por intermédio do software Microsoft Excel®.

16.2. Análise

No contexto da CP nº 31/2024, disponível no sítio eletrônico da Conitec entre os dias 18 de junho e 8 de julho de 2024, foram recebidas 14 contribuições, com participação dos seguintes segmentos: pacientes (2); familiares, amigos ou cuidadores (3); interessados no tema (2); profissionais de saúde (2); empresa fabricante da tecnologia (1); e representantes de organizações da sociedade civil (4). A maior parte dos participantes declarou-se como mulher cisgênero (8), parda (7), com idade entre 25 e 39 anos (6) e residente na região Sudeste (8).

Treze respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação das tecnologias avaliadas, logo, mostraram-se contrários à recomendação preliminar da Conitec.

No tocante a esse aspecto, foram destacados os seguintes elementos: eficácia ou efetividade da tecnologia – sobretudo em termos de ganho de sobrevida e de qualidade de vida –, acesso (com destaque para a possibilidade de redução da judicialização na saúde) e obtenção de alternativa terapêutica para dar conta de demandas não atendidas e no sentido da inovação no tratamento. Ademais, foram abordados a questão da vida como valor, o entendimento do câncer como uma experiência desafiadora ou de luta, e ainda a recomendação da tecnologia avaliada por parte de sociedades médicas (**Quadro 12**).

Quadro 12 - Argumentos favoráveis à incorporação do nivolumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.

Argumentos		Trechos ilustrativos
Eficácia/efetividade	Sobrevida	"(...) A tecnologia é comprovadamente eficaz. A análise das evidências clínicas demonstrou que, comparado ao cuidado padrão disponível no Sistema Único de Saúde, o nivolumabe apresenta benefício em relação aos anos de sobrevida, além da redução de 32% do risco de morte (...)" (Organização da sociedade civil)
	Qualidade de vida	"(...) Considerando os dados robustos do estudo CheckMate 141, o impacto positivo na sobrevida global (SG) a longo prazo e as evidências de melhora na qualidade de vida, acreditamos que a incorporação de NIVO no tratamento do CECCP refratário/metastático representa um avanço significativo (...)" (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

Acesso	Em geral	"Pacientes oncológico precisam ter acesso a estes fármacos pelo SUS. Pois pessoas com classe média alta que podem pagar pelo tratamento tem acesso ao Nivolumabe. Enquanto no SUS pessoas morrem por não ter acesso." (Familiar, amigo ou cuidador)
	Diminuição da judicialização	"(...) Além de que, as judicializações que consomem os recursos públicos vão parar." (Organização da sociedade civil)
Alternativa terapêutica	Resposta à demanda não atendida	"(...) A incorporação do nivolumabe representaria a primeira alternativa terapêutica para para tratamento do câncer de cabeça e pescoço em segunda linha no SUS. Sendo assim, o tratamento hoje entra suprimindo um vazio assistencial, atendendo pacientes que, hoje, não têm alternativas disponíveis. (...)" (Organização da sociedade civil)
	Necessidade de inovação	"Enquanto OSC [Organização da Sociedade Civil] de pacientes, já tivemos contato com várias tecnologias que não estão no SUS e seguimos enterrando pessoas de 38, 42, 47 anos por falta de opções mais modernas, menos tóxicas e que possam ter sua potência real sendo utilizada no organismo doente no momento certo." (Organização da sociedade civil)
Câncer como luta/desafio		"Tive câncer de Cabeça e Pescoço em 2003 sem prognóstico de cura, fui o primeiro Brasileiro a ganhar na justiça o Direito a um Tratamento Experimental. Mais de 95% dos casos de Câncer de Cabeça e Pescoço incidem no sexo masculino, e é preciso disponibilizar estes medicamentos na Rede SUS para o tratamento deste câncer, pois é um dos tipos de câncer mais difíceis de ser tratado, e é uma luta por toda a vida (...)" (Paciente)
Valor da vida		"Estou há 9 anos atuando com o tema e perdendo pacientes frequentemente. Por favor, considerem que vidas como a da minha mãe podem ser salvas." (Organização da sociedade civil)
Menos eventos adversos		"A análise das evidências clínicas demonstrou que, comparado ao cuidado padrão disponível no Sistema Único de Saúde, o nivolumabe apresenta (...) menos eventos adversos graves (...)" (Organização da sociedade civil)

Recomendação por sociedades médicas	<p>"(...) Os benefícios clínicos associados ao uso da tecnologia já são reconhecidos internacionalmente. De acordo com a European Society for Medical Oncology (ESMO), uma das principais ferramentas para classificação de benefícios clínicos de medicamentos oncológicos, o nivolumabe para tratamento de câncer de cabeça e pescoço está classificado como nota 5 na escala de magnitude de benefício clínico ESMO-MCBS., Além disso, o uso da tecnologia também está recomendado nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), atualizadas para o ano de 2024. Nela, consta a indicação do uso de nivolumabe para pacientes com carcinoma espinocelular com progressão tumoral ou recorrência dentro de 6 meses após a última dose de quimioterapia à base de platina."</p> <p>(Organização da sociedade civil)</p>
-------------------------------------	--

Fonte: Consulta Pública nº 31/2024, Conitec.

Sete participantes afirmaram possuir experiência com o nivolumabe: três como paciente, três como profissional de saúde e um na qualidade de cuidador ou responsável. Um respondente que disse não ter experiência com a tecnologia em avaliação fez referência ao relato de uma paciente, o que também foi considerado para fins de análise.

Por um lado, mencionaram-se enquanto efeitos positivos e facilidades o incremento da sobrevida, a efetividade do medicamento, bem como a sua contribuição para a melhora na resposta imunológica. Por outro, foram citados entre os efeitos negativos e dificuldades, a problemática do acesso e os eventos adversos (abordados de modo geral). A afirmação da ausência de fatores negativos ligados ao medicamento também se fez notar (**Quadro 13**).

Quadro 13 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Sobrevida	"X [nome suprimido] uma jovem mulher com 4 filhos, estava em tratamento de câncer de cabeça e pescoço metastático e fazia uso do Nivolumabe e conseguiu viver mais lindos 3 anos pra cuidar o filho que estava com 5. " (Organização da sociedade civil) "Aumento de sobrevida" (Profissional de saúde)
	Efetividade	"Não tive experiência, porém conversei com uma paciente Do INCA que obteve melhora qnd iniciou o tratamento com Nivolumabe. (...)" (Familiar, amigo ou cuidador)
	Melhor resposta imunológica	"Melhora resposta imunológica do corpo." (Familiar, amigo ou cuidador)
Efeitos negativos e dificuldades	Eventos adversos	"Todo medicamento provoca efeitos colaterais (...)" (Paciente) "Efeitos colaterais" (Profissional de saúde)
	Acesso	"A interrupção no uso da medicação por falta de entendimento do plano de saúde e por isso ela teve que judicializar tirou a vida dela. Por causa da demora., Ou seja, todo o esforço feito até então e que estava claramente dando resultado foi perdido por falta de tempo. Tempo de vida, o câncer não espera." (Organização da sociedade civil)
	Ausência	"NENHUM!" (Interessado no tema)

Fonte: Consulta Pública nº 31/2024, Conitec.

Quanto a outros medicamentos e procedimentos, foram citados: platina, cisplatina, carboplatina, cetuximabe, hidrogênio molecular, canabidiol, docetaxel, capecitabina, quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Na **Figura 13**, é possível observar uma representação da frequência de menções a tais tecnologias, o que demonstra certo destaque da radioterapia em relação às demais.



Figura 13 - Frequência de outras tecnologias citadas pelos participantes da Consulta Pública nº 31/2024.

Fonte: Consulta Pública nº 31/2024, Conitec.

A remissão do câncer e a efetividade das tecnologias foram mencionadas como aspectos positivos, ao passo que os eventos adversos e a inefetividade figuraram enquanto efeitos negativos. Em se tratando dos eventos adversos de forma mais específica, destacaram-se os de ordem óssea – ligados, principalmente, à radioterapia – e a toxicidade de quimioterápicos à base de platina (**Quadro 14**).

Quadro 14 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes sobre efeitos positivos e negativos relacionados a outras tecnologias citadas para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina.

Efeitos	Categorias		Trechos ilustrativos	Tecnologias mencionadas
Efeitos positivos	Remissão		"Remissão do CA de laringe após término da rádio e quimioterapia. (...)" (Paciente)	Cisplatina, radioterapia e quimioterapia
	Efetividade		"Basta olhar para pessoas com maior poder aquisitivo como presidente atual para saberem o quão positivo as novas tecnologias são para um ser humano que está com câncer de cabeça e pescoço. Afinal ele não perdeu a voz, pois teve acesso a tudo que há de mais moderno na medicina. E foi a população quem pagou com recursos dos cofres públicos. Toda vida é preciosa, mas não somente a dele." (Organização da sociedade civil)	Sem menção específica
			"(...) Com a Terapia do hidrogênio que é um tratamento adjuvante para diversas doenças crônicas como Câncer, Aids e Diabetes, também é uma nova matriz de saúde e acreditamos que o homem passara a viver 200 anos." (Paciente)	Hidrogênio molecular
Efeitos negativos	Inefetividade		"Não observei melhora da sobrevida com qualidade" (Profissional de saúde)	Cetuximabe
			"RESCINDIVA" (Paciente)	Cisplatina, radioterapia e quimioterapia
	Eventos adversos	Em geral	"Os efeitos colaterais incluem vômito e necessidade de internação principalmente quando realizei a radioterapia concomitantemente junto com o último ciclo de quimioterapia." (Paciente)	Carboplatina, docetaxel e capecitabina

		Ósseos	<p>"O principal efeito a ser combatido não é o das drogas e sim os efeitos tardios da Radioterapia. Devido aos efeitos tardios da radioterapia tive que retirar a laringe em 2010 porque perdeu a função, os dentes inferiores em 2015, e os dentes superiores em 2020. Em 2019, com uma alimentação rica em cálcio consegui a reabilitação oral dos dentes inferiores, podendo raspar 1,0 cm de osso para colaborar com a abertura de boca, e em 2020 mesmo, como já vinha de uma dieta rica em cálcio fiz a reabilitação dos dentes superiores em 2020. (...)" (Paciente)</p> <p>"Osteorradionecrose" (Familiar, amigo ou cuidador)</p>	Radioterapia
		Alta toxicidade	<p>"Fora a velha e maldosa cisplatina que tem altíssima toxicidade no organismo, não se tem outras opções por isso que a taxa de mortalidade em cavidade oral chega 50%." (Organização da sociedade civil)</p>	Cisplatina

Fonte: Consulta Pública nº 31/2024, Conitec.

Em síntese, as contribuições enviadas à CP 31/2024 abordaram a efetividade do nivolumabe no que diz respeito ao aumento da sobrevida e da qualidade de vida, bem como o seu potencial para responder a demandas de saúde até então não atendidas. Seu caráter inovador para o tratamento dessa condição clínica e a redução de eventos adversos também foram dignos de destaque.

Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, fez-se menção a eventos adversos (ainda que de forma mais abrangente) e a barreiras de acesso. Quanto a outras tecnologias, embora se tenha afirmado sua efetividade, ressaltaram-se a possibilidade de recidivas, assim como os eventos adversos – em especial da radioterapia e dos quimioterápicos à base de platina.

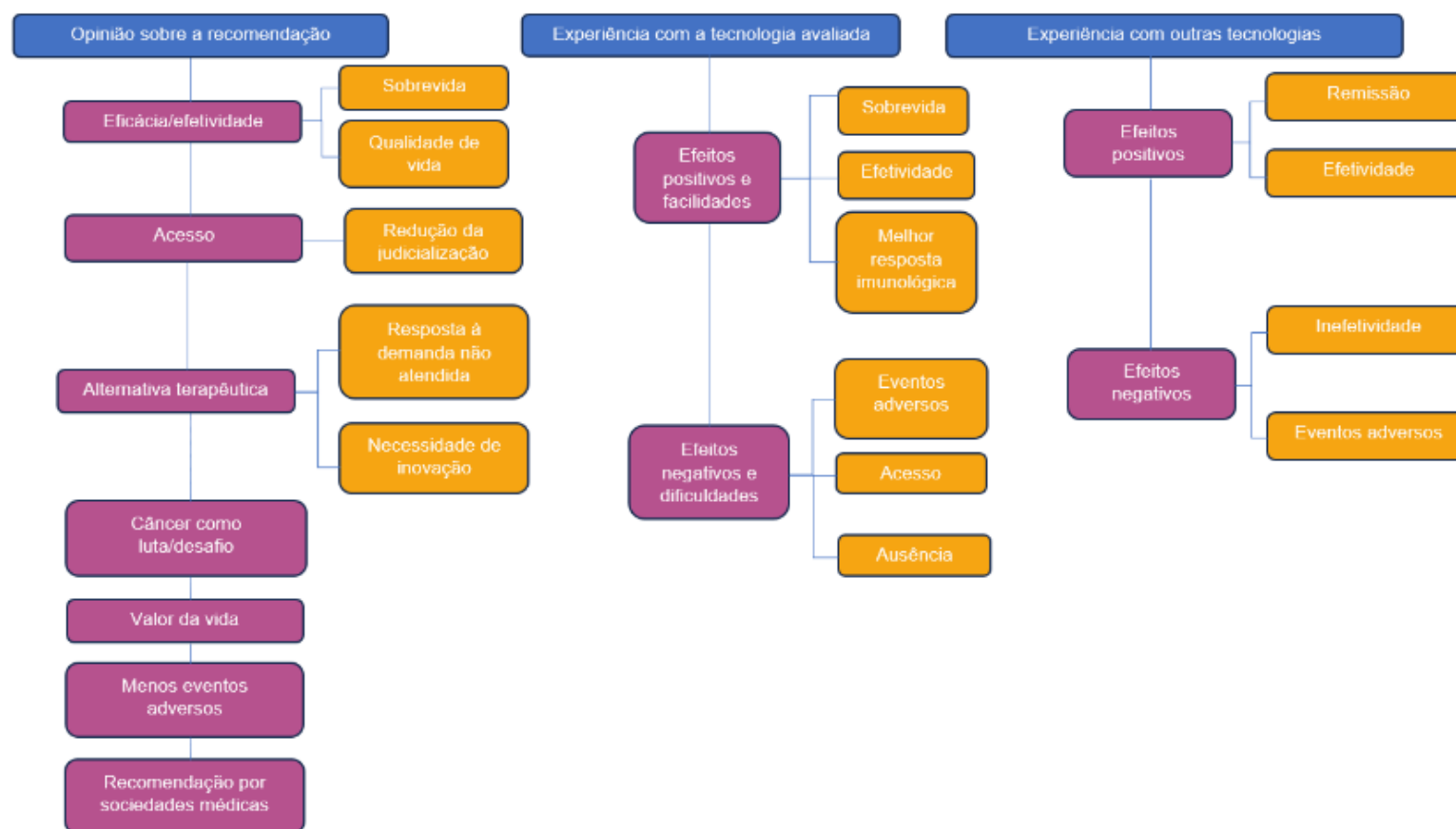


Figura 14- Mapa temático da CP nº 31/2024 - Nivolumabe para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática)

16.3. Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram identificadas 7 (50,0%) contribuições não vazias para evidências clínicas. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas estão representadas no quadro a seguir, e destacaram necessidades não atendidas dos pacientes e os benefícios da imunoterapia na sobrevida global e qualidade de vida. Uma contribuição também destacou que análises exploratórias demonstraram maior benefício clínico do nivolumabe em pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$.

Uma recomendação desfavorável à incorporação destacou a necessidade de evidências de mundo real sobre efetividade e segurança do tratamento.

Não foram enviadas novas evidências que pudessem ser incluídas nas análises ou alterassem os resultados descritos anteriormente.

Quadro 15. Contribuições da consulta pública nº 31, relacionadas às evidências clínicas.

Contribuições	Comentários do NATS
Contribuições favoráveis à incorporação	
<i>“Apesar de ser uma técnica nova já está se mostrando muito eficiente na cura do câncer, Estudos mostram que a imunoterapia do câncer lida em entender e estimular a resposta imunológica natural do sistema imune ao tumor.”</i>	Agradecemos o comentário.
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“Pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP) metastático que progridem durante ou até seis meses após a terapia à base de platina têm um prognóstico desfavorável, com medianas de sobrevida global (SG) de seis meses ou menos. As opções de tratamento são limitadas, geralmente ineficazes em controlar a progressão da doença e associadas a eventos adversos (EAs) graves, impactando negativamente a qualidade de vida (QoL)., Nivolumabe foi o primeiro imunoterápico em um ensaio clínico randomizado de fase 3 (CheckMate 141) a demonstrar uma melhora significativa na SG, com uma razão de risco (HR) de 0,70 (IC 95%: 0,51–0,96, P=0,01), apresentando um perfil de segurança e tolerabilidade favorável em comparação à terapia padrão do investigador (IC). A imunoterapia mostra uma cinética de eficácia única, com efeitos clínicos tardios e resultados duradouros. No acompanhamento de dois anos, Nivolumabe apresentou maior benefício a longo prazo versus IC, com uma mediana de SG de 7,7 vs 5,1 meses, HR: 0,68 (IC 95%: 0,54, 0,86). Pacientes tratados com Nivolumabe tiveram uma taxa de SG de 16,9% em dois anos, comparado a 6,0% para IC., Análises de subgrupos baseadas na expressão de PD-L1 mostraram que Nivolumabe proporciona um impacto positivo a longo prazo, independentemente da expressão de PD-L1. Estas análises demonstraram um maior efeito do Nivolumabe em pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ em comparação a PD-L1 $< 1\%$. No entanto, essas análises são exploratórias e geradoras de</i></p>	Agradecemos o comentário.

<p><i>hipótese, com resultados descritivos e não robustos., A QoL é crucial no tratamento do CECCP. Pacientes frequentemente enfrentam sintomas significativos e alterações na aparência física, resultando em problemas emocionais e sociais. Nivolumabe estabilizou a QoL em comparação com IC, que foi associada a uma deterioração clinicamente significativa. Pacientes também relataram menos sintomas e menor incidência de EAs graves, melhorando o bem-estar geral e permitindo uma vida melhor.”</i></p>	
<p>Oncoguia</p> <p><i>“A incorporação do nivolumabe representaria a primeira alternativa terapêutica para para tratamento do câncer de cabeça e pescoço em segunda linha no SUS. Sendo assim, o tratamento hoje entra suprimindo um vazio assistencial, atendendo pacientes que, hoje, não têm alternativas disponíveis [...] De acordo com a European Society for Medical Oncology (ESMO), uma das principais ferramentas para classificação de benefícios clínicos de medicamentos oncológicos, o nivolumabe para tratamento de câncer de cabeça e pescoço está classificado como nota 5 na escala de magnitude de benefício clínico ESMO-MCBS. Além disso, o uso da tecnologia também está recomendado nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), atualizadas para o ano de 2024. Nela, consta a indicação do uso de nivolumabe para pacientes com carcinoma espinocelular com progressão tumoral ou recorrência dentro de 6 meses após a última dose de quimioterapia à base de platina.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário.</p>
<p>Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica</p> <p><i>“O relatório da CONITEC deixou claro os benefícios do tratamento com nivolumabe dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço platino refratários – principalmente o ganho de sobrevida global, com ótimo perfil de segurança. Porém é importante frisarmos os subsítios estudados (cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe) e também a indicação para pacientes com ECOG 0 ou 1. Outro fato relevante é a resposta sustentada para os pacientes que respondem ao tratamento. Quando disponibilizamos as novas tecnologias para os tratamentos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (incluindo imunoterapia e droga alvo anti-EGFR) – a mediana de sobrevida dos pacientes pode ser superior a 20 meses (contra os 6-7 meses dos dados com quimioterapia isolado).”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário. A população elegível para o impacto orçamentário foi recalculada considerando apenas os subsítios estudados (cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe) e será apresentada a seguir.</p>
<p>Contribuições contrárias à incorporação</p>	
<p>Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais</p> <p><i>“Apesar da imunoterapia com nivolumabe se apresentar como um tratamento promissor contra o câncer, é um medicamento recente no mercado, com poucos estudos encontrados para a terapia. Portanto, tendo em vista o seu alto custo, necessita de mais estudos que comprovem sua eficácia e segurança na prática clínica comparado aos ensaios clínicos.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário.</p>

Fonte: elaboração própria. Nota: O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário ou dos anexos, sendo destacadas as principais contribuições, e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

16.4. Contribuições para o tópico estudos econômicos

Apenas três contribuições argumentaram sobre o tópico de estudos econômicos e estão apresentadas no quadro a seguir, com os respectivos comentários pelo NATS.

Quadro 16. Contribuições da consulta pública nº 31, relacionadas aos estudos econômicos.

Contribuições	Comentários do NATS
<p>Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica</p> <p><i>“Somos favoráveis a incorporação de nivolumabe. Mas entendemos que ela precisa ser uma incorporação sustentável, ou seja, os custos da medicação como exposto atualmente torna inviável tal incorporação. Sendo assim, favorecemos a incorporação desde que sejam discutidos os valores da droga, para que seja custo efetivo no cenário nacional.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário.</p>
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“A BMS informa que desde Janeiro/2023, conforme disposto no Convênio ICMS 162/94, Nivolumabe é desonerado de ICMS. Portanto, os preços apresentados no Quadro 2 (CMED PMVG 18%) devem ser reconsiderados para o PMVG 0%. Fonte: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94,</i></p> <p><i>Sugere-se considerar no modelo econômico uma regra de interrupção do tratamento com Nivolumabe em dois anos de forma semelhante à avaliação feita pelas agências internacionais de ATS citadas no relatório preliminar e o recálculo da razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário ao SUS.</i></p> <p><i>A BMS ciente de seu papel em garantir acesso da população brasileira a seus tratamentos, visando viabilizar a incorporação e, posteriormente, a implementação do acesso ao NIVOLUMABE no SUS para CECCEP metastático/refratário, e atentos à objeção econômica apresentada no relatório de recomendação preliminar, reafirma estar aberta a negociação de preços com o Ministério da Saúde para o fornecimento da medicação e sugere a modalidade de compra centralizada mediante a informação de volume a ser demandado pelo SUS.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário. O custo do nivolumabe aplicado nas análises econômicas foi referente aos menores preços de compras públicas identificados no BPS. Estes valores são inferiores aos preços observados na CMED, seja PMVG 0% ou 18%. Portanto, os resultados das análises permanecem inalterados.</p> <p>De acordo com a bula do medicamento, a duração da terapia para pacientes com CECCEP é até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Esta premissa foi adotada nos modelos econômicos. Todavia, foi realizado um ajuste nas análises econômicas considerando o tempo mediano de tratamento reportado no ECR que será apresentado a seguir.</p>
<p><i>“Deixo para os profissionais da saúde e para a literatura. Lembrando que toda vida tem um valor. Custo e valor são coisas bem diferentes.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário.</p>

Fonte: elaboração própria. Nota: O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário ou dos anexos, sendo destacadas as principais contribuições, e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

16.5. Novas análises econômicas conduzidas

Considerando a contribuição da empresa fabricante do nivolumabe com relação ao tempo de uso do medicamento, foi realizado um ajuste no modelo da ACE e na AIO. O tempo mediano de tratamento informado pelo Checkmate 141 (18 semanas) foi aplicado a uma distribuição paramétrica exponencial para projetar uma curva de tempo de uso de tratamento, e aplicada ao modelo. Uma comparação entre os resultados das análises iniciais e das análises ajustadas estão apresentados no quadro a seguir.

Quadro 17. Resultados das análises de custo-efetividade e impacto orçamentário considerando ajuste no tempo de uso do medicamento.

Premissa / análise	ICER (R\$ / AVAQ)	Impacto Orçamentário acumulado em 5 anos *
Uso do medicamento até a progressão da doença (análise inicial)	R\$ 1.117.615	R\$ 1.834.252.142
Uso do medicamento ajustado pela curva extrapolada a partir da mediana de tempo de tratamento informada no ECR (análise ajustada)	R\$ 632.845	R\$ 442.495.887

Fonte: elaboração própria. Nota: *Análises para cenário considerando market share crescente de 10% ao ano, e apenas custos médicos diretos de tratamento e aquisição dos medicamentos (não foram considerados os custos de progressão e acompanhamento).

Algumas contribuições recebidas sugeriam que fossem considerados apenas os subsítios clínicos estudados no ECR, que são cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe. Estas sugestões levaram à necessidade de alterar as estimativas de pacientes elegíveis no impacto orçamentário, gerando novos resultados para a análise, conforme descritos no quadro a seguir. Cabe destacar, todavia, que a indicação para tratamento com nivolumabe não restringe os subsítios de CECP, ao passo que a pergunta PICOS priorizada no contexto de atualização das DDT também é abrangente para todos os subsítios de CECP.

Quadro 18. Resultados da análise de impacto orçamentário considerando os subsítios de cavidade oral, laringe, orofaringe, hipofaringe

Análise de impacto orçamentário	Pacientes no primeiro ano	Tempo de uso do medicamento	AIO acumulado em 5 anos (cenário 1)
Todos os subsítios (inicial)	2.930	Até a progressão da doença	R\$ 1.822.865.880
		Tempo mediano de uso do tratamento	R\$ 442.495.887
Cavidade oral, laringe, orofaringe e hipofaringe	2.522	Até a progressão da doença	R\$ 1.388.456.238
		Tempo mediano de uso do tratamento	R\$ 380.859.824

*Análises para cenário considerando market share crescente de 10% ao ano, e apenas custos de tratamento e aquisição dos medicamentos (não foram considerados os custos de progressão e acompanhamento).

17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, presentes na 132ª reunião ordinária, no dia 7 de agosto de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do nivolumabe para o tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivada ou metastática). Considerou-se para fazer esta recomendação final, a razão de custo-efetividade incremental e o impacto orçamentário desfavoráveis estimados para a incorporação do medicamento. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 915/2024.

18. Decisão

PORTARIA SECTICS/MS Nº 37, DE 5 DE SETEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática).

Ref.: 25000.054675/2024-85.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de

novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, nivolumabe para tratamento de adultos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina (i.e., segunda linha de tratamento da doença recidivado ou metastática).

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada. Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

19. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Döbrössy 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, Burtneess 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. Price KAR, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Feb 26];13(1):35–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22252884/>
 13. Winquist E, Al-Rasheedy I, Nichols AC, Palma DA, Stitt L. Temporal changes in the efficacy of chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2014 Oct 1;40(9):1073–9.
 14. Electronic Medicines Compendium. OPDIVO 10 mg/mL concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6888#PHARMACOLOGICAL_PROPS
 15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas Registro de Medicamentos - Nivolumabe [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800408>
 16. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER (Pedido: BR 11 2020 014574 2 A2) [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1582732&SearchParameter=NIVOLUMABE>
 17. DATASUS/Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
 18. 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>
 19. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and

- neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Feb 26];81:45–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884413/>
20. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Feb 26];18(8):1104–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28651929/>
 21. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2024 Feb 26];375(19):1856–67. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1602252>
 22. ClinicalTrials.gov. Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma (CheckMate 141) [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 26]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02105636?V_67=View#ROutcomeMeasures
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Ministério da Saúde, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.; 2014. 132 p.
 24. 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.
 25. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value in Health*. 2020 Dec;23(12):1613–21.
 26. 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.
 27. Pei R, Shi Y, Lv S, Dai T, Zhang F, Liu S, et al. Nivolumab vs Pembrolizumab for Treatment of US Patients With Platinum-Refractory Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2021 May 6;4(5):e218065.
 28. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
 29. 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/>
 30. Conitec. Relatório Técnico nº 541 - Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático

- [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 28]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf
31. Brasil, Ministério da Saúde., Secretaria de Ciência T e IEstratégicos, 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
 32. 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/JGO.2020.6.486>
 33. 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>
 34. 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/>
 35. 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.
 36. 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.
 37. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Long-term Outcomes with Nivolumab as First-line Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: Subgroup Analysis of CheckMate 141. Oncologist. 2022 Mar 4;27(2):e194–8.
 38. 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.
 39. 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).
 40. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 17;328(7454):1490.
 41. 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.

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	87
Figura A 2. Risco de viés por estudo e desfecho.	91
Figura A 3. Curvas de sobrevida global estimadas para o grupo nivolumabe.	94
Figura A 4. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para o grupo nivolumabe	94
Figura A 5. Curvas de sobrevida global estimadas para o grupo quimioterapia padrão.	95
Figura A 6. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para o grupo quimioterapia padrão.	95

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed	81
Quadro A 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase	82
Quadro A 3. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Pubmed	82
Quadro A 4. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase.	83
Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos	88
Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.	90
Quadro A 9. AIC/BIC das curvas estimados para SG e SLP.	96
Quadro A 10. Custos de eventos adversos utilizado nas avaliações econômicas	97
Quadro A 11. Custos da doença pré progressão, por ciclo.....	97
Quadro A 12. Custos da doença pós progressão, por ciclo	98

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. A média inicial (DP) e a MMQ (IC95%) mudança nas semanas 9 e 15 entre pacientes com avaliação inicial e pelo menos ≥ 1 avaliação pós análise inicial	92
Tabela A 2. Parâmetros aplicados no caso base e nas análises de sensibilidade determinísticas	101
Tabela A 3. AIO para o cenário proposto 1 e 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias	102

APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas

Critério de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com CECP, recidivado ou metastático após quimioterapia à base de platina, isto é, segunda linha de tratamento.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o nivolumabe, priorizado para avaliação na população supracitada em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores

O comparador considerado neste PTC é a quimioterapia com metotrexato ou docetaxel.

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:

Primários:

- Sobrevida Global (SG): definido como quanto tempo os pacientes diagnosticados com câncer vivem desde a data do diagnóstico ou início do tratamento. Em um ensaio clínico, medir a SG é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona (50).
- 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 (51).

- Eventos adversos graves: um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com o medicamento, podendo ser qualquer evento adverso que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência/incapacidade persistente ou significativa; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo (52).

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 (53):
 - **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 (53).
- 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 (54).

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas. Não foi feita restrição para data de publicação, idioma, fase do ensaio clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíssem estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas.

Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso e pré-prints.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em abril de 2023 nas seguintes plataformas: Medline e EMBASE, ambas via OVID. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Além dos termos de busca relacionados à CECP e nivolumabe, um filtro de busca por ECR e revisões sistemáticas também foi usado para capturar estudos potencialmente relevantes.

Foram combinados os termos “Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço”, “nivolumabe”. Adicionalmente foi usando um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR (56). Esta estratégia de busca objetivou recuperar todos os ECR que analisaram o uso do nivolumabe em pacientes com CECP, recidivados ou metastático.

Quadro A 1. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no PubMed

#	Query	Results from 16 Apr 2023
1	Randomized Controlled Trials as Topic/	161,566
2	randomized controlled trial/	590,910
3	Random Allocation/	106,919
4	Double Blind Method/	174,866
5	Single Blind Method/	32,632
6	clinical trial/	537,737
7	clinical trial, phase i.pt.	24,804
8	clinical trial, phase ii.pt.	39,544
9	clinical trial, phase iii.pt.	21,601
10	clinical trial, phase iv.pt.	2,403
11	controlled clinical trial.pt.	95,268
12	randomized controlled trial.pt.	590,910
13	multicenter study.pt.	332,759
14	clinical trial.pt.	537,737
15	exp Clinical Trials as topic/	381,668
16	or/1-15	1,558,618
17	(clinical adj trial\$.tw.	470,398
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	196,082
19	PLACEBOS/	35,926
20	placebo\$.tw.	245,114
21	randomly allocated.tw.	35,884
22	(allocated adj2 random\$).tw.	39,617
23	or/17-22	772,407
24	16 or 23	1,898,027
25	case report.tw.	390,303
26	letter/	1,213,368
27	historical article/	369,191

28	or/25-27	1,954,099
29	24 not 28	1,855,693
30	exp "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"/	10,864
31	exp Nivolumab/	4,997
32	29 and 30 and 31	46

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 2. Estratégia de busca para ensaios clínicos randomizados (ECR) no Embase

#	Query	Results from 16 Apr 2023
1	Clinical Trial/	1,093,443
2	Randomized Controlled Trial/	781,781
3	controlled clinical trial/	469,345
4	multicenter study/	373,145
5	Phase 3 clinical trial/	68,985
6	Phase 4 clinical trial/	5,395
7	exp RANDOMIZATION/	99,361
8	Single Blind Procedure/	51,442
9	Double Blind Procedure/	211,850
10	Crossover Procedure/	75,210
11	PLACEBO/	412,096
12	randomi?ed controlled trial\$.tw.	322,812
13	rct.tw.	53,162
14	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	54,547
15	single blind\$.tw.	31,645
16	double blind\$.tw.	249,643
17	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,885
18	placebo\$.tw.	371,568
19	Prospective Study/	870,153
20	or/1-19	2,958,714
21	Case Study/	106,913
22	case report.tw.	555,492
23	abstract report/ or letter/	1,311,511
24	Conference proceeding.pt.	0
25	Conference abstract.pt.	4,732,889
26	Editorial.pt.	771,782
27	Letter.pt.	1,298,749
28	Note.pt.	935,065
29	or/21-28	8,321,912
30	20 not 29	2,153,561
31	exp "head and neck squamous cell carcinoma"/	39,428
32	exp nivolumab/	35,169
33	30 and 31 and 32	185

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 3. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Pubmed

#	Query	Results from 16 Apr 2023
1	Meta-Analysis as Topic/	22,272
2	meta analy\$.tw.	264,146
3	metaanaly\$.tw.	2,529
4	Meta-Analysis/	179,338
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	282,303
6	exp Review Literature as Topic/	22,266
7	or/1-6	444,775

8	cochrane.ab.	130,379
9	embase.ab.	149,313
10	(psychlit or psyclit).ab.	917
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	56,901
12	(cinahl or cinhal).ab.	44,707
13	science citation index.ab.	3,733
14	bids.ab.	659
15	cancerlit.ab.	638
16	or/8-15	238,397
17	reference list\$.ab.	21,874
18	bibliograph\$.ab.	22,249
19	hand-search\$.ab.	8,477
20	relevant journals.ab.	1,340
21	manual search\$.ab.	5,932
22	or/17-21	53,765
23	selection criteria.ab.	35,664
24	data extraction.ab.	31,586
25	23 or 24	64,610
26	Review/	3,137,861
27	25 and 26	34,442
28	Comment/	1,003,546
29	Letter/	1,213,368
30	Editorial/	645,813
31	animal/	7,263,166
32	human/	21,188,929
33	31 not (31 and 32)	5,079,582
34	or/28-30,33	7,155,014
35	7 or 16 or 22 or 27	531,297
36	35 not 34	505,675
37	exp "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"/	10,864
38	exp Nivolumab/	4,938
39	36 and 37 and 38	5

Fonte: elaboração própria.

Quadro A 4. Estratégia de busca para revisões sistemáticas (RS) no Embase.

#	Query	Results from 16 Apr 2023
1	exp Meta Analysis/	290,705
2	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	352,278
3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	356,264
4	or/1-3	577,406
5	cancerlit.ab.	748
6	cochrane.ab.	171,329
7	embase.ab.	193,487
8	(psychlit or psyclit).ab.	1,011
9	(psychinfo or psycinfo).ab.	56,911
10	(cinahl or cinhal).ab.	53,846
11	science citation index.ab.	4,344
12	bids.ab.	850
13	or/5-12	296,088
14	reference lists.ab.	23,938
15	bibliograph\$.ab.	32,942
16	hand-search\$.ab.	10,515
17	manual search\$.ab.	7,112
18	relevant journals.ab.	1,607

19	or/14-18	69,087
20	data extraction.ab.	39,817
21	selection criteria.ab.	45,067
22	20 or 21	82,188
23	review.pt.	3,125,228
24	22 and 23	37,907
25	letter.pt.	1,298,749
26	editorial.pt.	771,782
27	animal/	2,096,673
28	human/	26,522,824
29	27 not (27 and 28)	1,589,045
30	or/25-26,29	3,641,216
31	4 or 13 or 19 or 24	684,891
32	31 not 30	667,585
33	exp "head and neck squamous cell carcinoma"/	39,428
34	exp nivolumab/	35,169
35	32 and 33 and 34	106

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importando para o Rayyan, onde duplicatas foram identificadas e removidas (38). 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).

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 foram coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa

comparada, sexo; idade média, estado histológico da doença, status ECOG, local do tumor primário, número de linhas anteriores e se recebeu cetuximabe anteriormente.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio-padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), odds ratio (OR), hazard ratio (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (39). 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.

Síntese e análise dos dados

Síntese e representação individual dos resultados: As características dos estudos, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa. Dados quantitativos foram citados por medida sumária e variabilidade (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ], HR e IC95%), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, foram consideradas diferenças substâncias relativas à população, intervenções e forma de medida de desfecho. I² de Higgins não foi feito, pois apenas uma estimativa estava disponível por desfecho. Viés de publicação foi avaliado como viés de relato apenas, haja vista a existência de apenas uma estimativa por desfecho, o que torna a avaliação de assimetria de funnel plot ou outros testes inviáveis.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) Working Group

(40), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (41). 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.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos

Seleção dos estudos

Foram recuperadas 345 publicações nas bases de dados consultadas, restando 301 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 270 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 28 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. Nenhuma revisão sistemática (RS) com ou sem meta-análise foi selecionada porque o estudo CheckMate 141 (dois relatos do mesmo estudo) (20) foi o único reportado e descrito nas RS que avaliaram a população e as intervenções conforme a pergunta PICO estruturada acima. Assim, três publicações (19–21) que reportaram os resultados do ECR CheckMate 141 foram incluídas na análise.

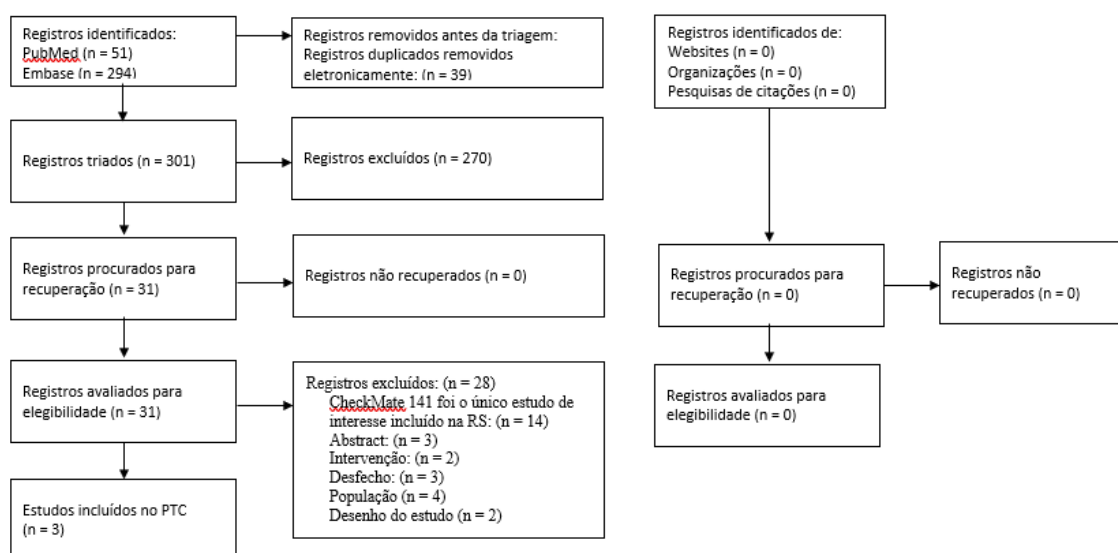


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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 excluídos na fase de elegibilidade

Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados a seguir.

Quadro A 5. Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Hou	Risk of Ophthalmic Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Kim	The efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: a meta-analysis and meta-regression	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Ma	Risk of Thromboembolic Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Jin	Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Wallis	Association between PD-L1 status and immune checkpoint inhibitor response in advanced malignancies: A systematic review and meta-analysis of overall survival data	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Levy	Programmed death 1 (PD-1) and ligand (PD-L1) inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Wang	Efficacy and safety of systemic treatments for patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Yin	Role of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Magee	Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Sui	Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of current studies	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Pei	Nivolumab vs Pembrolizumab for Treatment of US Patients with Platinum-Refractory Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Network Meta-analysis and Cost-effectiveness Analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Zhu	Anti-PD1/PD-L1 monotherapy vs standard of care in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Conforti	Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Al-Showbaki	Network meta-analysis comparing efficacy, safety and tolerability of anti-pd-1/pd-l1 antibodies in solid cancers	CheckMate 141 foi o único estudo de interesse incluído na RS
Meng	Efficacy and safety of systemic treatments for patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis	Abstract
Landre	Is there a benefit of immune checkpoint inhibitors for patients over 75 years of age with advanced cancer in first and second line setting: A metaanalysis	Abstract
Al-Showbaki	Comparative efficacy, safety, and tolerability of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer	Abstract
Ma	Immune checkpoint inhibitor (ICI) combination therapy compared to monotherapy in advanced solid cancer: A systematic review	Intervenção – Avaliou terapia combinada
Carretero-Gonzalez	Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 combinations versus standard of care in cancer: a systematic review and meta-analysis	Intervenção – Avaliou terapia combinada
Deng	The relative risk of immune-related liver dysfunction of PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy in solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials	Desfecho - Analisou outro resultado de não interesse
Su	Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: A systematic review and meta-analysis	Desfecho - Analisou outro resultado de não interesse
Cui	Pneumonitis and pneumonitis-related death in cancer patients treated with programmed cell death-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis	Desfecho - Analisou outro resultado de não interesse
Haddad	Double-blind, two-arm, phase 2 study of nivolumab (nivo) in combination with ipilimumab (ipi) versus nivo and ipi-placebo (PBO) as first-line (1L)	População – Avaliou outra população

	therapy in patients (pts) with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN)-CheckMate 714	
Paratore	Subgroup analyses in randomized phase III trials of systemic treatments in patients with advanced solid tumours: a systematic review of trials published between 2017 and 2020	População – Avaliou outra população
Yen	Two-year follow-up of a randomized phase III clinical trial of nivolumab vs. the investigator's choice of therapy in the Asian population for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141)	População – Avaliou população asiática
Kiyota	A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141	População – Avaliou população asiática
Abbas	Real-World Experience of Immunotherapy from India in Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Cancer	Desenho do estudo
Macia-Rivas	Real-world Data Study of the Efficacy and Toxicity of Nivolumab vs. Cetuximab and Predictors of Response to Nivolumab in Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in a European Population	Desenho do estudo

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Os pacientes elegíveis o ECR Checkmate 141 apresentavam idade ≥ 18 anos; carcinoma de células escamosas recidivado histologicamente confirmado da cabeça e pescoço (incluindo doença metastática) da cavidade oral, faringe ou laringe que não era passível de tratamento curativo; progressão do tumor ou recorrência dentro de 6 meses após a última dose de quimioterapia contendo platina administrada como terapia adjuvante ou no contexto de doença primária ou recidivado; uma pontuação de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e medula óssea, função hepática e renal adequadas.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber nivolumabe intravenoso ou uma terapia padrão de agente único de escolha do investigador (metotrexato, docetaxel ou cetuximabe). Nivolumabe foi administrado na dose de 3 mg por quilograma a cada 2 semanas. A terapia padrão consistiu na administração intravenosa semanal de metotrexato na dose de 40 a 60 mg por metro quadrado (m²) de superfície corporal, docetaxel na dose de 30 a 40 mg por m² ou cetuximabe na dose de 250 mg por m², após uma dose de ataque de 400 mg por m².

Quadro A 6. Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento
Ferris, 2016 e 2018 (NCT02105636)	Pacientes com idade ≥ 18 anos com CECP R/M após quimioterapia à base de platina; ECOG de 0-1 e medula óssea, função hepática e renal adequadas	Argentina, Brasil, Canadá, França, Alemanha, Hong Kong, Itália, Japão, Coreia do Sul, Holanda, Espanha, Suíça, Taiwan, Reino Unido, Estados Unidos	2014-2017	O tempo médio desde a randomização até o corte dos dados foi de 24,2 meses. A duração mediana (variação) do tratamento foi de 1,9 (0 a 36+) meses para nivolumabe e 1,9 (0 a 13) meses para cuidados padrão de acordo com escolha do investigador	Grupo Nivolumabe: Pacientes receberam Nivolumabe intravenoso, 3 mg/kg a cada 2 semanas Grupo cuidados padrão conforme escolha do investigador: Pacientes receberam MTX 40–60 mg/m ² semanalmente, docetaxel 30–40 mg/m ² semanalmente ou cetuximabe 400 mg/m ² uma vez, depois 250 mg/m ² semanalmente O tratamento continuou até a progressão do tumor ou toxicidade inaceitável. Pacientes no grupo nivolumabe podiam continuar o tratamento com nivolumabe além da progressão do tumor se atendessem aos critérios pré-definidos no protocolo	Bristol-Myers Squibb

Fonte: elaboração própria.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

Os desfechos avaliados no estudo CheckMate 141 apresentaram baixo risco de viés para os desfechos de SG, SLP, EAs e taxa de resposta objetiva conforme apresentado na Figura abaixo. CheckMate 141 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, somente 74–80% dos pacientes preencheram os questionários de resultados relatados pelo paciente. Ao longo do estudo, as taxas de conclusão diminuíram, o que impediu a realização de análises ANCOVA de diferenças relacionadas ao tratamento além de 15 semanas.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	1	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Sobrevida global	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Sobrevida livre de progressão	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Taxa de resposta objetiva	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Qualidade de vida	1	+	+	!	!	+	!	Some concerns
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Eventos adversos	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
CheckMate 141	Nivolumabe	Cuidado padrão	Duração da resposta	1	+	+	+	+	+	+	Low 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, ITT: intention-to-treat.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 5 – Resultados complementares da síntese de evidências

Tabela A 1. A média inicial (DP) e a MMQ(IC95%) mudança nas semanas 9 e 15 entre pacientes com avaliação inicial e pelo menos ≥1 avaliação pós análise inicial

Questionário Item	Avaliação inicial*				Semana 9				Semana 15			
	Nivolumabe		Cuidado padrão		Nivolumabe		Cuidado padrão		Nivolumabe		Cuidado padrão	
EORTC QLQ-C30* (n = 127)	n	Média (DP)	n	Média (DP)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)
Estado de saúde global	89	60,3 (21,4)	36	61,8 (18,7)	83	2,4 (4,1)	30	-5,8 (6,7) [‡]	44	2,7 (5,3)	13	-7,3 (10,0) [‡]
Funcionamento físico	89	81,0 (18,5)	36	76,7 (24,5)	84	1,3 (2,9)	30	-6,0 (4,9) [‡]	43	-1,9 (3,9)	14	-19,9 (6,9)[§]
Funcionamento da função	88	76,1 (27,2)	36	69,0 (33,4)	83	4,9 (4,9)	29	-9,7 (8,2) [‡]	42	-0,3 (5,9)	14	-23,8 (10,4)[§]
Funcionamento emocional	90	80,2 (18,7)	36	81,3 (18,6)	84	1,0 (3,5)	30	-7,2 (5,7) [‡]	44	-1,9 (4,3)	13	-9,9 (8,0) [‡]
Funcionamento cognitivo	90	87,0 (18,8)	36	90,3 (14,0)	84	1,8 (3,5)	30	-4,9 (5,7) [‡]	44	-1,3 (4,5) [‡]	13	-16,0 (8,2)
Funcionamento social	89	73,6 (28,8)	36	76,9 (29,9)	83	5,3 (4,5) [¶]	30	-8,5 (7,2) [‡]	44	5,4 (5,5) [¶]	13	-15,8 (10,2)
Fadiga	89	32,4 (23,7)	36	34,9 (21,6)	84	4,1 (4,1)	30	-6,6 (6,7) [‡]	43	1,1 (4,9)	14	-21,8 (8,6)[§]
Náusea e vômito	89	6,0 (11,0)	36	7,4 (13,5)	84	0,2 (3,3)	30	-3,9 (5,5)	43	-2,1 (4,5)	14	-9,9 (8,0) [‡]
Dor	91	31,3 (27,3)	36	29,2 (29,1)	86	4,0 (4,9)	30	2,2 (8,0)	44	2,6 (6,3)	14	-9,8 (11,4) [‡]
Dispneia	89	17,2 (24,2)	36	18,5 (25,8)	83	3,0 (4,3) [¶]	30	-7,5 (7,2) [‡]	43	1,5 (5,9)	14	-23,7 (10,4)
Insônia	89	22,5 (27,4)	36	24,1 (28,3)	83	2,2 (5,1)	30	-4,1 (8,4) [‡]	43	4,4 (6,5)	14	-24,5 (11,6)[§]
Perda de apetite	89	22,8 (29,6)	36	31,5 (36,5)	84	2,1 (5,9)	30	-10,1 (9,8)[‡]	43	2,2 (7,6)	14	-20,9 (13,5)
Constipação	90	18,1 (26,5)	36	25,9 (33,0)	84	5,3 (4,9) [¶]	30	-2,9 (8,0)	44	3,4 (5,9)	13	2,4 (10,6)
Diarréia	90	7,4 (19,8)	36	4,6 (11,7)	84	1,6 (3,3)	30	-9,3 (5,3) [‡]	44	1,2 (4,1)	13	-5,9 (7,8) [‡]
Dificuldades financeiras	90	18,9 (24,5) ^a	36	31,5 (36,5) ^a	84	1,1 (4,7)	29	1,2 (8,0)	44	0 (5,7)	13	-3,7 (10,6) [‡]
EORTC QLQ-H&N35* (n = 128)	n	Média (DP)	n	Média (DP)	N	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)
Dor	92	23,4 (23,9)	36	24,8 (28,6)	85	4,4 (3,7)	30	-12,6 (6,3)	46	5,0 (4,7)	14	-6,7 (8,6)
Problemas de deglutição	92	26,1 (27,5)	35	24,5 (21,9)	83	0,1 (4,3)	29	-5,5 (7,2)	46	-3,2 (5,1)	13	-5,1 (9,2)
Problemas sensoriais	91	25,1 (27,9)	36	23,1 (26,8)	84	4,4 (4,5)	29	-7,3 (7,6)	45	3,7 (5,5)	14	-18,2 (10,0)
Problemas de fala	88	30,3 (26,4)	35	27,9 (30,7)	80	0,8 (4,3)	28	2,4 (7,0)	44	2,1 (5,3)	14	0 (9,4)
Problemas alimentares sociais	89	26,4 (29,2) ^a	35	38,8 (27,6) ^a	79	0,6 (4,7)	28	-1,6 (7,8)	45	-1,0 (5,5)	14	-11,5 (9,8)
Problemas de contato social	89	16,1 (22,7)	36	15,9 (19,8)	81	1,2 (3,7)	29	-3,0 (6,1)	45	1,8 (4,5)	14	-13,7 (7,8)
Menos sexualidade	87	44,3 (38,3)	35	42,4 (40,3)	80	-0,1 (6,7)	29	3,0 (11,0)	42	4,5 (8,2)	13	1,4 (14,9)
Problemas com os dentes	89	16,9 (28,9) ^a	36	26,9 (37,2) ^a	82	0,8 (5,3)	29	-0,6 (8,8)	45	1,9 (5,9)	13	0 (12,2)
Problemas de abertura da boca	92	34,4 (38,1)	36	38,9 (36,9)	83	1,5 (5,5)	30	-1,7 (9,2)	46	5,6 (6,7)	14	-11,0 (12,2)

Boca seca	92	38,4 (36,0) ^a	36	54,6 (35,8) ^a	85	-0,8 (5,7)	30	-1,8 (9,6)	46	9,3 (7,2)	14	-0,2 (13,3)
Saliva pegajosa	91	35,5 (34,7)	36	38,0 (34,9)	84	-2,9 (6,3)	29	-12,5 (10,4)	45	2,9 (7,8)	14	-21,1 (14,1)
Tosse	92	29,7 (29,4)	36	32,4 (30,3)	85	0,8 (5,5)	30	-6,8 (9,2)	46	4,6 (7,2)	14	-8,3 (13,1)
Sentindo-se doente	92	21,0 (26,9)	36	18,5 (29,2)	85	4,0 (4,9)	30	-3,5 (8,2)	46	5,9 (6,5)	14	-25,0 (11,8)
Uso de analgésico	90	72,2 (45,0) ^a	36	61,1 (49,4) ^a	83	10,6 (8,8)	29	13,4 (14,5)	45	13,8 (10,8)	14	-12,5 (19,4)
Uso de suplemento nutricional	89	43,8 (49,9)	36	47,2 (50,6)	82	0,8 (9,2)	29	-21,6 (15,5)	44	-4,1 (12,0)	14	-5,6 (21,4)
Tubo de alimentação	90	27,8 (45,0)	36	22,2 (42,2)	83	0,2 (6,3)	29	3,0 (10,2)	45	-1,9 (6,5)	14	3,9 (11,0)
Perda de peso	89	36,0 (48,3)	36	33,3 (47,8)	82	5,0 (9,6)	29	-6,1 (16,1)	44	15,3 (12,3)	14	-26,8 (22,1)
Ganho de peso [#]	89	21,3 (41,2)	36	25,0 (43,9)	81	-13,2 (9,8)	29	-12,8 (16,5)	41	-15,2 (12,7)	13	0,8 (22,9)
EQ-5D-3L (n = 124)	n	Média (DP)	n	Média (DP)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)	n	MMQ mudança (IC95%)
Utility index	87	0,69 (0,28)	33	0,65 (0,27)	81	0,06 (0,04)	27	0,03 (0,07)	42	0,05 (0,06)	14	-0,03 (0,10)
EVA	89	55,8 (28,0)	33	62,6 (28,2)	83	3,6 (4,9)	27	-2,4 (8,6)	44	7,3 (6,7)	13	-7,8 (12,3)

Tipo de letra negrito indica mudança clinicamente significativa da linha de base (≥ 10 pontos para os domínios EORTC, $\geq 0,08$ pontos para o índice de utilidade EQ-5D e ≥ 7 pontos para o EQ-5D VAS). a Indica diferença clinicamente significativa entre os braços na pontuação inicial da linha de base, DP: desvio padrão, EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30. EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire head and neck cancer–specific module. EQ-5D-3L: three-level European Quality of Life–5 Dimensions questionnaire, EVA: escala visual analógica, IC: intervalo de confiança, MMQ: média dos mínimos quadrados. *Para as escalas funcional e global de saúde EQ-5D-3L VAS e EORTC QLQ-C30, valores basais mais altos são melhores. Para todas as outras escalas, valores basais mais altos indicam um nível mais alto de sintomatologia ou problemas. †Para simplificar a apresentação, todas as alterações da linha de base foram ordenadas de forma que um valor positivo indica melhora e um valor negativo indica deterioração. ‡Indica pequena deterioração clinicamente significativa com base nos limiares de Cocks et al (23). §Indicates large clinically meaningful deterioration based on thresholds from Cocks et al (23). || Indica deterioração clinicamente significativa com base nos limiares de Cocks et al (23). ¶Indica uma pequena melhoria clinicamente significativa com base nos limiares de Cocks et al (23). #Um valor negativo indica um aumento no ganho de peso.

APÊNDICE 6 – Curvas de SLP e SG e critérios de AIC

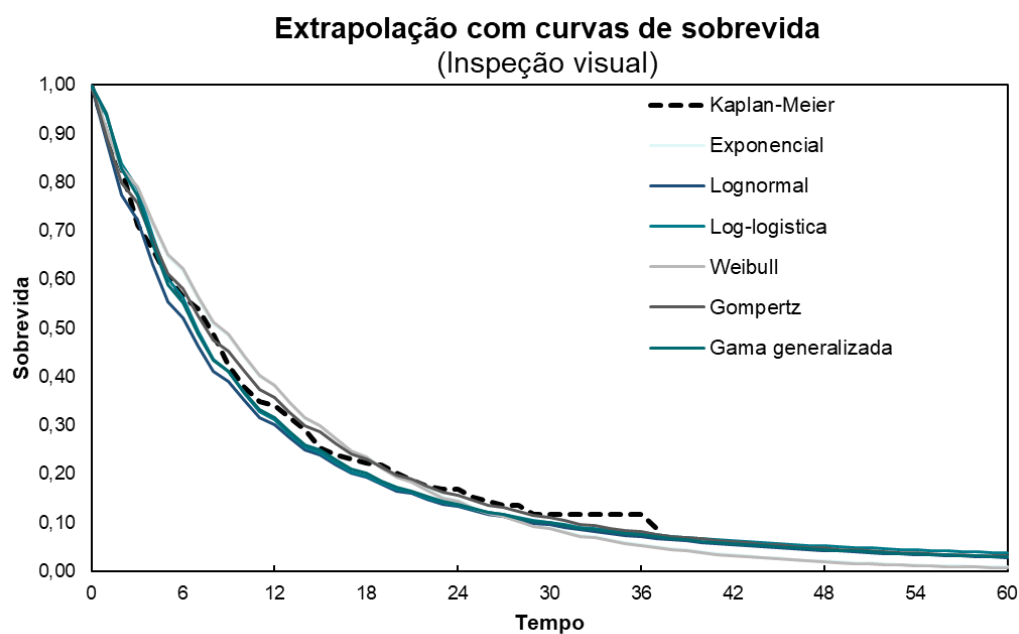


Figura A 3. Curvas de sobrevida global estimadas para o grupo nivolumabe.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

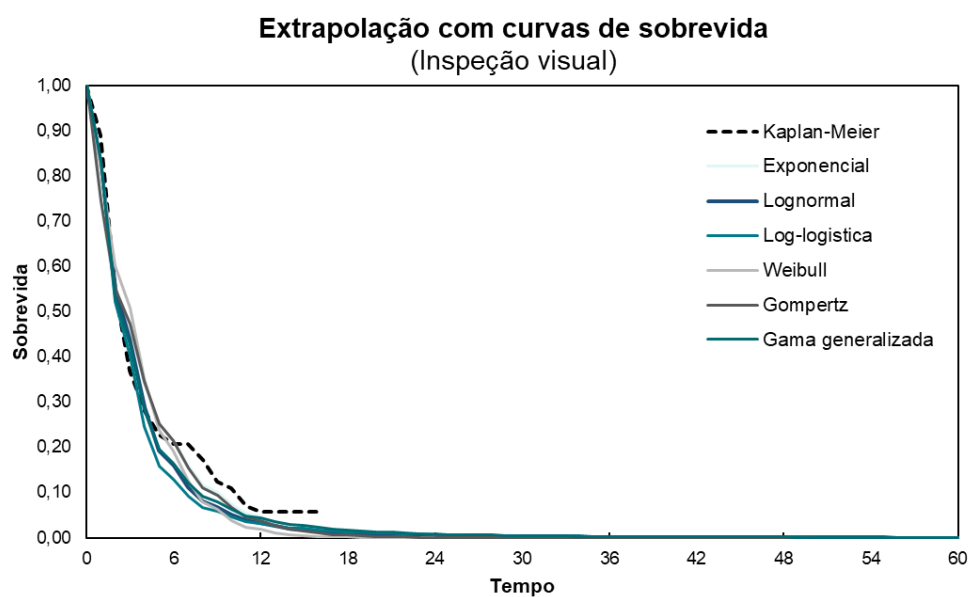


Figura A 4. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para o grupo nivolumabe

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

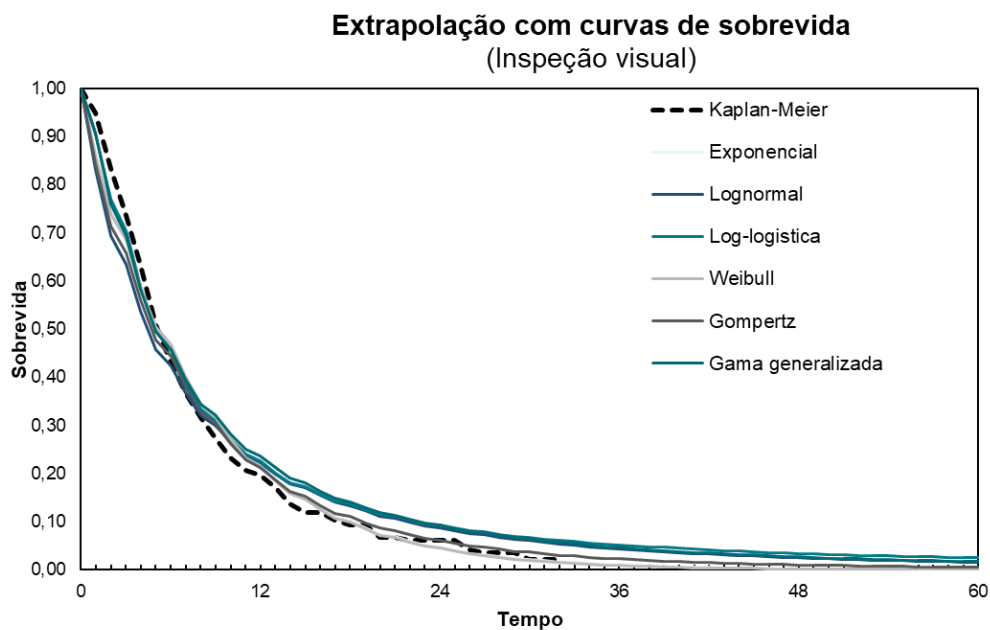


Figura A 5. Curvas de sobrevida global estimadas para o grupo quimioterapia padrão.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier

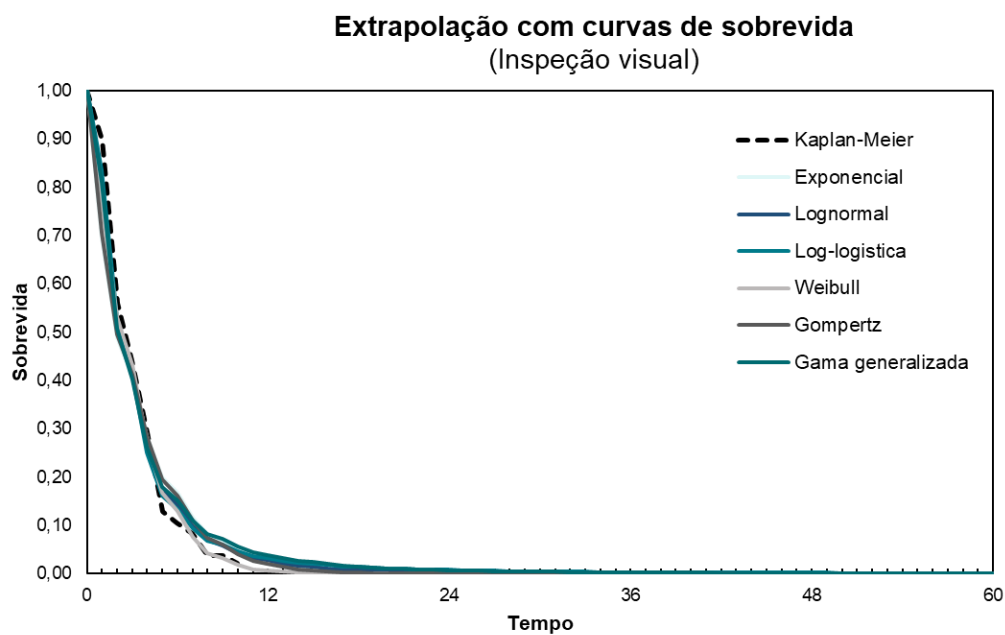


Figura A 6. Curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para o grupo quimioterapia padrão.

Fonte: elaboração própria. KM: Kaplan-Meier.

Quadro A 7. AIC/BIC das curvas estimados para SG e SLP.

Sobrevida Livre de Progressão	Nivolumabe		Quimioterapia padrão	
	AIC	BIC	AIC	BIC
LogNormal	573.8036	580.7649	264.8617	270.4533
Generalised Gamma	566.6061	577.0481	264.852	273.2394
LogLogistic	569.8442	576.8055	262.817	268.4086
Gompertz	638.9418	645.903	284.6431	290.2346
Exponential	637.4794	640.96	291.7047	294.5005
Weibull	628.8433	635.8045	269.6583	275.2499
Sobrevida Global	Niv		Cet	
	AIC	BIC	AIC	BIC
LogNormal	729.6136	736.5749	319.2017	324.7932
Generalised Gamma	731.1824	741.6244	321.1649	329.5523
LogLogistic	735.7058	742.6671	320.8535	326.445
Gompertz	743.9548	750.9161	336.6296	342.2212
Exponential	750.7803	754.261	334.7014	337.4972
Weibull	751.4989	758.4602	332.0648	337.6564

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 7 – Custos aplicados nas análises econômicas

Quadro A 10. 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	15,30%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 56,22	SIGTAP
Custo total EAs graves Nivolumabe					R\$ 56,22	
Eventos adversos grau ≥ 3						
Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	03.04.10.001-3	36,90%	R\$ 45,93	8,00	R\$ 135,59	SIGTAP
Custo total EAs Quimioterapia padrão					R\$ 135,59	

Fonte: elaboração própria

Quadro A 11. 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 12. 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 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
Quimioterapia do carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço avançado	03.04.02.020-6	12	100%	R\$ 800,00	1,00	R\$ 800,00	SIGTAP
Custo total de acompanhamento pós-progressão por ciclo						R\$ 849,73	

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 8 – Localização anatômica dos CECp segundo a literatura

	InterCHANGE (32)	Alvarenga 2008(34)	Carvalho 2018(33)	Média - Caso base
Proporção câncer de laringe	25,84%	31,15%	8,80%	21,93%
Proporção cancer cavidade oral	40,94%	35,36%	16,70%	31,00%
Proporção cancer orofaringe	27,89%	16,16%	3,30%	15,78%
Demais cânceres de cabeça e pescoço	5,33%	17,33%	71,20%	31,29%

APÊNDICE 9 – Parâmetros e resultados das análises de sensibilidade na AIO

Tabela A2. Parâmetros aplicados no caso base e nas análises de sensibilidade determinísticas

Parâmetros	Determinístico	Min	Max
Fator de correção custos	1,000	1,0000	2,8000
Taxa_SLP_intervenção_12meses	0,057	0,051	0,062
Taxa_SLP_intervenção_24meses	0,008	0,008	0,009
Taxa_SLP_intervenção_36meses	0,003	0,002	0,003
Taxa_SLP_intervenção_48meses	0,001	0,001	0,001
Taxa_SLP_comparador_12meses	0,007	0,006	0,008
Taxa_SLP_comparador_24meses	0,000	0,000	0,000
Taxa_SLP_comparador_36meses	0,000	0,000	0,000
Taxa_SLP_comparador_48meses	0,000	0,000	0,000
Taxa_óbito_intervenção_12meses	0,660	0,594	0,726
Taxa_óbito_intervenção_24meses	0,831	0,748	0,914
Taxa_óbito_intervenção_36meses	0,883	0,795	0,972
Taxa_óbito_intervenção_48meses	0,953	0,857	1,048
Taxa_óbito_comparador_12meses	0,803	0,723	0,883
Taxa_óbito_comparador_24meses	0,939	0,845	1,033
Taxa_óbito_comparador_36meses	0,991	0,892	1,090
Taxa_óbito_comparador_48meses	0,002	0,002	0,002
Custo_tratamento_intervenção_ano1	R\$ 401.624,28	361461,85	441786,71
Custo_tratamento_intervenção_ano2	R\$ 401.624,28	361461,85	441786,71
Custo_tratamento_intervenção_ano3	R\$ 401.624,28	361461,85	441786,71
Custo_tratamento_intervenção_ano4	R\$ 401.624,28	361461,85	441786,71
Custo_tratamento_intervenção_ano5	R\$ 401.624,28	361461,85	441786,71
Custo_acompanhamento_intervenção	R\$ 569,76	512,78	626,74
Custo_tratamento_progressão	R\$ 10.169,76	9152,78	11186,74
Custo_tratamento_comparador_ano1	R\$ 9.600,00	8640,00	10560,00
Custo_tratamento_comparador_ano2	R\$ 9.600,00	8640,00	10560,00
Custo_tratamento_comparador_ano3	R\$ 9.600,00	8640,00	10560,00
Custo_tratamento_comparador_ano4	R\$ 9.600,00	8640,00	10560,00
Custo_tratamento_comparador_ano5	R\$ 9.600,00	8640,00	10560,00
Custo_acompanhamento_comparador	R\$ 569,76	512,78	626,74
Incidencia cancer de laringe (INCA, 2023)	0,000037	0,000033	0,000033
Incidencia cancer cavidade oral + orofaringe (INCA, 2023)	0,000071	0,000064	0,000064
(%) Demais cânceres de cabeça e pescoço (literatura)	0,312872	0,053315	0,712000
Tipo de cancer de células escamosas de cabeça e pescoço	0,904500	0,842000	0,967000
Recidivado ou metastático	0,295000	0,170000	0,420000
Não elegíveis para terapia de resgate curativa	0,750000	0,700000	0,800000
Em segunda linha (após quimio a base de platina)	0,500000	0,300000	0,700000

Tabela A3. AIO para o cenário proposto 1 e 2 considerando apenas custo de aquisição das tecnologias

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual						
Quimioterapia padrão	28.127.392	28.486.529	28.645.612	28.796.749	28.940.024	142.996.306
Nivolumabe	0	0	0	0	0	0
Total	28.127.392	28.486.529	28.645.612	28.796.749	28.940.024	142.996.306
Cenário alternativo 1						
Quimioterapia padrão	25.314.653	22.808.604	20.071.454	17.297.684	14.489.640	99.982.035
Nivolumabe	117.673.371	243.402.295	371.481.600	501.162.813	632.160.072	1.865.880.152
Total	142.988.025	266.210.899	391.553.054	518.460.497	646.649.712	1.965.862.186
Impacto orçamentário	114.860.632	237.724.370	362.907.442	489.663.748	617.709.688	1.822.865.880
Cenário alternativo 2						
Quimioterapia padrão	22.501.914	17.130.679	11.497.296	5.798.619	39.413	56.967.920
Nivolumabe	235.346.743	486.804.591	742.963.200	1.002.325.626	1.264.320.143	3.731.760.303
Total	257.848.657	503.935.270	754.460.496	1.008.124.245	1.264.359.557	3.788.728.223
Impacto orçamentário	229.721.265	475.448.740	725.814.884	979.327.496	1.235.419.532	3.645.731.917

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 10 – 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 19 de abril de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["Nivolumab"]
- (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
BR122022015975	Anticorpos monoclonais, kit para o tratamento de um indivíduo afligido com um câncer, processo para medir PD-L1 membranoso em células tumorais isoladas e uso do anticorpo ou uma porção que se liga ao antígeno do mesmo	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)	13/05/2033
BR122024000362	Anticorpos monoclonais, kit para o tratamento de um indivíduo afligido com um câncer, processo para medir PD-L1 membranoso em células tumorais isoladas e uso do anticorpo ou uma porção que se liga ao antígeno do mesmo	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)	13/05/2033
BR112016002614	Imunocitoquina e composição farmacêutica	CYTUNE PHARMA (FR) / ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (FR) / INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) (FR) / UNIVERSITÉ PARIS CITÉ (FR)	08/08/2034

Referências

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 19 abr. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 19 abr. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 19 abr. de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 19 abr. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 19 abr. de 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136