

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0005368

IDADE: 61 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C34

PEDIDO DA AÇÃO: Imfinzi® - Durvalumabe 1500 mg (03 frascos a cada 21 dias), num total de 18 aplicações

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de imunoterapia paliativa para neoplasia maligna de pulmão pequenas células, estadiamento IV

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações técnicas prévias acerca dos medicamentos/procedimentos postulados, medicamento Durvalumabe 500 MG - Frasco, de forma contínua, sendo 03 frascos a cada 21 dias, num total de 18 aplicações e 54 frascos, bem como de sua pertinência à patologia apontada, tratamento prescrito e competência administrativa para sua realização.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de pulmão pequenas células doença extensa em estágio avançado IV (T4N3MX), sem possibilidade de ressecabilidade e radioterapia, para o qual foi prescrito tratamento paliativo de primeira linha com o uso de Durvalumabe combinado a quimioterapia platina-etoposídeo (EP), na expectativa de aumento de sobrevida global média, retardando a deterioração clínica em relação à quimioterapia padrão. Não foi informado o status funcional do paciente.

O câncer de pulmão é o tumor prevalente e com maior mortalidade no mundo. No Brasil o câncer de pulmão é a primeira causa de morte relacionada a câncer em homens e a segunda entre as mulheres, com estimativa de mais de 30.000 casos novos por ano segundo estatística do Instituto Nacional do

Câncer em 2020.

Dos tumores primários de pulmão, 95% são carcinomas, sendo os 5% restantes abrangendo um grupo heterogêneo de carcinoides, neoplasias malignas mesenquimais, linfomas e lesões benignas. Os carcinomas podem ser divididos em dois grandes grupos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), incluindo o tipo histológico neuroendócrino, e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), composto, principalmente, pelo adenocarcinoma e pelo carcinoma de células escamosas (ROBBINS, 2018). Os CPPCs são menos comuns (15%) e costumam sofrer metástase no momento do diagnóstico, tornando a quimioterapia sistêmica o tratamento mais adequado. Por outro lado, os CPNPCs, mais frequentes (85%), são, normalmente, cirurgicamente ressecáveis (THAI et al., 2021).³

Subdividido essencialmente em pequenas e não pequenas células, a maioria dos pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) apresenta doença em estágio extenso na apresentação e o prognóstico permanece ruim. O CPPC é o mais agressivo e tem tratamento padrão baseado em quimioterapia, radioterapia torácica e ressecção cirúrgica quando possível.

Entre as opções de tratamento existentes, a escolha baseia-se no estágio da doença, e em outros fatores não menos importantes, como estado geral de saúde do paciente (status funcional), a função pulmonar residual, características específicas do próprio câncer e o custo.

Na prática médica, atualmente, o tratamento do câncer de pequenas células pulmonares é realizado a partir de quimioterapia combinada com drogas de platina, como a cisplatina e a carboplatina (SHI et al., 2019; JOHAL, 2021). Sabe-se que a resposta do paciente a essa modalidade de tratamento é satisfatória, porém, rapidamente desenvolve-se resistência e em 2 anos pode haver recidiva (SHI et al., 2019).³

De acordo com o Veterans Administration Lung Study Group (VALSG), o tumor de pequenas células se divide em outros dois subgrupos: na doença em estágio limitado (EL), acometendo o hemitórax ipsilateral, o tratamento padrão

consiste em quimioterapia com radioterapia torácica, utilizando etoposídeo e adicionando drogas de platina. Na doença em estágio estendido, definida pelo acometimento do hemitórax contralateral e pela presença de metástases, impõe-se uma limitação na gama de tratamentos disponíveis. Ademais, no CPPC (limitado e estendido), em casos de resposta positiva a um tratamento quimiorradioterápico, está indicada a radioterapia profilática do cérebro (ICP), a fim de prevenir metástases. (FILICE et al., 2020).³

Mais recentemente, novas alternativas de tratamento têm surgido, a terapia alvo e a imunoterapia têm sido utilizadas em monoterapia e/ou terapia combinada com quimioterapia, radioterapia e cirurgia têm sido utilizadas com o objetivo de melhorar progressivamente o prognóstico dos pacientes acometidos pelo câncer de pulmão do tipo pequenas células.

Nesse sentido, ensaios clínicos têm sido conduzidos com a finalidade de desenvolver uma variedade de drogas direcionadas para genética do CPPC, visto que há um maior conhecimento sobre sua patogênese. Há testes sobre drogas inibidoras da quinase, das proteinases, de checkpoint imunológico e da angiogênese, esta última o tratamento mais avançado nas abordagens clínicas do CPPC (ARAÚJO et al.; 2018; RIBAS; WOLCHOK, 2018; THAI et al., 2021).³

Imfinzi® (**Durvalumabe** - anticorpo monoclonal anti-PD-L1), agente de terapia alvo utilizado em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina. O durvalumabe bloqueia a ligação entre PD-L1 (programmed death-ligand) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral. Possui indicação de bula para o tratamento paliativo em primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE).

A nova indicação terapêutica foi aprovada com esquema posológico de dose fixa, que difere da posologia atualmente aprovada para as demais indicações, definida com base no peso do paciente. A posologia recomendada em bula é de 1500 mg em combinação com quimioterapia a cada 3 semanas (21 dias) por 4 ciclos. Após os 4 ciclos, a posologia recomendada é de 1500 mg, como agente único (monoterapia), a cada 4 semanas.

*O durvalumabe é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebido para reconhecer e se ligar a uma determinada substância alvo no corpo. O IMFINZI® é um medicamento que pode auxiliar o seu sistema imunológico a combater o câncer. Como consequência, IMFINZI® poderá gerar um processo inflamatório que poderá atacar órgãos e tecidos normais em muitas áreas do seu corpo, afetando a forma como funcionam.*⁵

A aprovação da nova indicação para o tratamento paliativo de pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) foi baseada em um estudo clínico de fase 3, CASPIAN, financiado pela AstraZeneca. O endpoint primário foi a sobrevida global na população com intenção de tratar. Os pacientes elegíveis eram adultos com CPPC-EE não tratado, com status de desempenho da OMS 0 ou 1 e doença mensurável de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos. 268 pacientes foram alocados no grupo durvalumabe mais etoposídeo de platina e 269 no grupo etoposídeo de platina (quimioterapia padrão). A sobrevida global mediana foi de 13,0 meses (IC 95% 11,5-14,8) no grupo durvalumabe mais etoposídeo de platina versus 10,3 meses (9,3-11,2) no grupo de etoposídeo de platina, com 34% (26,9-41,0) versus 25% (18,4-31,6) dos pacientes vivos aos 18 meses.

Eventos adversos de qualquer causa de grau 3 ou 4 ocorreram em 163 (62%) dos 265 pacientes tratados no grupo durvalumabe mais etoposídeo de platina e 166 (62%) de 266 no grupo de etoposídeo de platina; eventos adversos que levaram à morte ocorreram em 13 (5%) e 15 (6%) pacientes.

Os resultados atualizados do estudo CASPIAN <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/>, os pacientes nos grupos de imunoterapia receberam quatro ciclos de etoposídeo de platina mais 1.500 mg de durvalumabe com ou sem 75 mg de tremelimumabe a cada 3 semanas, seguido de durvalumabe de manutenção 1.500 mg a cada 4 semanas. Os dois objetivos primários foram a sobrevivência global para durvalumabe mais etoposídeo de platina versus etoposídeo de platina e para durvalumabe mais tremelimumabe mais etoposídeo de platina versus etoposídeo de platina na população com intenção de tratar.

Durvalumabe mais tremelimunabe mais etoposídeo de platina não foi associado a uma melhora significativa na sobrevida global versus etoposídeo de platina (taxa de risco [HR] 0,82 [IC 95% 0,68-1,00]; $p=0,045$); a sobrevida global mediana foi de 10,4 meses (IC 95% 9,6-12,0) versus 10,5 meses (9,3-11,2). Durvalumabe mais etoposídeo de platina mostraram melhora na sobrevida global versus etoposídeo de platina (HR 0,75 [IC 95% 0,62-0,91]; p nominal = 0,0032); a sobrevida global mediana foi de 12,9 meses no grupo com durvalumabe (IC 95% 11,3-14,7) versus 10,5 meses (9,3-11,2) sem durvalumabe.

Os seguintes efeitos colaterais foram notificados em ensaios clínicos em pacientes recebendo durvalumabe em combinação com quimioterapia padrão, sendo os mais comuns (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas): baixo número de glóbulos brancos, baixo número de glóbulos vermelhos, baixo número de plaquetas, náusea; vômito; constipação, dor de estômago, diarreia, testes hepáticos anormais (aumento da aspartato aminotransferase; aumento da alanina aminotransferase), perda de cabelo, erupção cutânea, erupção cutânea elevada e vermelha, pele seca ou com comichão; inflamação da pele, febre, hiporexia, sentir-se cansado ou fraco, tosse.

Efeitos colaterais comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas): baixo número de glóbulos brancos com sinais de febre, glândula tireoide hipoativa; glândula tireoide hiperativa; inflamação da glândula tireoide, falta de energia; sensação geral de desconforto ou doença, inflamação dos nervos causando dormência, fraqueza, formiguelo ou dor ardente nos braços e pernas (neuropatia periférica), falta de ar, infecções pulmonares graves (pneumonia), infecções de tecidos moles nos dentes e na boca, inchaço (edema), inchaço das pernas (edema periférico), inflamação da boca ou lábios, dor muscular (mialgia), inflamação dos pulmões (pneumonite), coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar), infecção do trato respiratório superior, baixo número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia), diminuição da secreção de hormônios produzidos pelas glândulas suprarrenais que podem causar cansaço, inflamação do fígado que

pode causar náuseas ou sensação de menos fome (hepatite), testes de função renal anormais (aumento da creatinina no sangue), dor ao urinar (disúria), reação à infusão do medicamento que pode causar febre ou rubor, infecção fúngica na boca, dor nas articulações (artralgia).

Outros efeitos colaterais que foram notificados com frequência desconhecida (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis): (miastenia gravis) uma condição na qual os músculos ficam fracos e há uma fadiga rápida dos músculos, (síndrome de Guillain-Barré) inflamação dos nervos, (meningite) inflamação da membrana ao redor da medula espinhal e do cérebro, perfuração intestinal.

A evidência do uso de durvalumabe em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células, doença extensa em estágio avançado IV, mostra benefício marginal na sobrevida média. O tratamento é de caráter paliativo, apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, deve ser considerado. Apesar de não terem sido encontrados estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda consideraram o durvalumabe como uma alternativa custo-efetiva apenas após acordo comercial que garante desconto no preço do produto.

Apesar dos recentes avanços na terapia oncológica, ainda se espera que novas terapias custo-efetivas complementares combinadas as formas convencionais para o tratamento do câncer pulmonar de pequenas células com doença extensa, atuem, futuramente com real aumento de sobrevida e aprimoramento do prognóstico dos pacientes.

Até o momento, o durvalumabe é uma terapia de alto custo, não isenta de risco, que não modifica o prognóstico do paciente com câncer de pulmão de pequenas células com doença extensa, permanece uma condição incurável e com uma expectativa de vida limitada a despeito da melhor alternativa terapêutica instituída.

Há momentos em que é preciso enfrentar com racionalidade a finitude da vida, os limites da ciência e dos recursos terapêuticos. Há momentos em que é preciso reconhecer que não é possível tratar / combater a doença, é

preciso tratar o doente, proporcionando-lhe assistência oncológica integral que lhe garanta o máximo de qualidade de vida possível, dentro da perspectiva do tratamento paliativo, numa relação custo-benefício e efetividade justificável, principalmente dentro do contexto de recursos escassos na saúde pública – SUS e suplementar (IPSEMG).

A melhor resposta possível e o prognóstico devem prever um ganho real com expectativa de vida de qualidade suficiente para que o tratamento paliativo proposto se justifique (custo/efetividade/benefício). No caso concreto, o paciente apresenta neoplasia maligna de pulmão do tipo pequenas células, doença extensa em estágio avançado, sem possibilidade de cura. Não foi informado o status funcional atual do paciente, e o tempo de evolução transcorrido entre o diagnóstico até a presente data.

Por fim, o medicamento apresenta custo elevado (R\$ 16.279,35 cada frasco de solução injetável de 500 mg/ 10 mL) a dose prescrita é de 1.500 mg (total de R\$ 48.838,05 a cada 21 dias), e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Portanto, é razoável inferir que este tratamento não seja, no momento, custo-efetivo no Brasil para a realidade do SUS e/ou do IPSEMG.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Durvalumabe, com ou sem tremelimumabe, mais etoposídeo de platina versus etoposídeo de platina sozinho no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso (CASPIAN): resultados atualizados de um estudo randomizado, controlado, aberto, de fase 3 Ensaio Clínico. Lanceta Oncol. 2021 janeiro;22(1):51-65. Epub 2020, 4 de dezembro. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/>
- 2) Durvalumabe mais etoposídeo de platina versus etoposídeo de platina no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso (CASPIAN): um estudo randomizado, controlado, aberto, de fase 3. Ensaio Clínico. Lanceta. 23 de novembro de 2019;394(10212):1929-1939. Epub 2019, 4 de outubro. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988/>

3) A Terapia-Alvo e o Câncer de Pulmão de Pequena e de Não Pequenas Células: Uma Revisão Narrativa. Artigo de Revisão. Rev. Multi. Saúde, v. 4. n.2. Machado et al., 2023.

4) IMFINZI® (durvalumabe agente anti-PD-L1) no tratamento de consolidação de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, estágio III, irresssecável cuja doença não progrediu após quimiorradiação à base de platina. Parecer Técnico-Científico com Revisão Sistemática, Estudo de Custo-Efetividade e Análise de Impacto Orçamentário.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2023/dossie_durvalumabe_pacificassinado.pdf)

[br/midias/consultas/dossie/2023/dossie_durvalumabe_pacificassinado.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2023/dossie_durvalumabe_pacificassinado.pdf)

5) Bula IMFINZI® (durvalumabe 50 mg/mL). Astrazeneca.

https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Imfinzi_Bula_Paciente.pdf

6) Lista de Preços Máximo de Medicamentos por Princípio Ativo. Publicada em 05/03/2024 às 11h30min, atualizada em 14/03/2024 às 19h30min.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

V – DATA:

03/04/2024

NATJUS – TJMG