

Data: 03/05/2014

NOTA TÉCNICA 81/2014

Solicitante Ilma Dra. Marcela Maria Amaral Novais

Juíza de Direito

Comarca de Caeté – Minas Gerais

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 0013603-80.2014

TEMA: IRESSA® (GEFITINIBE) NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS METASTÁTICO

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	2
1.2. CONCLUSÕES.....	3
1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA.....	4
1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	4
1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	5
1.5.1. DISPONIBILIDADE NO SUS.....	6
1.5.2. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?.....	6
1.5.3. PREÇO.....	6
2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3. CONCLUSÕES.....	8
4. Anexo I.....	9

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

Antes de apreciar o pedido de antecipação de tutela, é necessário observar a **Recomendação nº 31, de 30/03/2010 do CNJ**, de maneira que determino as seguintes providências:

1. **Ouvir os Requeridos**, no prazo de 5 (cinco) dias, apenas sobre a tutela antecipada, com a ressalva de que a contestação deverá ser ofertada em momento oportuno;

2. **Colher informações técnicas** a respeito do medicamento pretendido, **junto ao NATS** (Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde), por meio eletrônico, em email a ser enviado pela Secretaria do Juízo e por ordem desta magistrada, com prazo de resposta de 05 (cinco) dias, para os seguintes questionamentos:

- a) o medicamento é aprovado pela ANVISA?
- b) o medicamento é indicado para a moléstia apresentada pelo(a) paciente?
- c) existe algum outro medicamento que possa substituí-lo, com menor ônus para o Estado e fornecido pelo SUS?
- d) tecer outras considerações que julgar necessárias, tendo em vista os elementos essenciais de informação contidos na inicial e nos relatórios médicos que a acompanham.

A Secretaria deverá **anexar ao e-mail as cópias digitalizadas**: a) do presente despacho (disponível na pasta RUPE); b) das fls.02/05 (parte da inicial); c) dos relatórios médicos de fls.17/20, 26/31.

3. Decorridos todos os prazos, com ou sem resposta, venham imediatamente conclusos para análise da tutela antecipada.

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O câncer de pulmão é a causa de morte mais comum mundialmente, tanto em homens, quanto em mulheres. No Brasil, a estimativa de incidência para 2012, segundo o INCA, foi de 27.320 casos novos em ambos os gêneros, a maioria deles diagnosticado em fase avançada ou metastática.

O tratamento padrão para a doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) + um segundo agente antineoplásico. A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.

Para o diagnóstico, o câncer de pulmão é dividido em dois grupos, segundo seu tipo histológico, em câncer de pulmão de pequenas células-CPPC (15% dos casos) e não pequenas células-

CPNPC (85% dos casos). Ainda é importante para a escolha do tratamento, diferenciar os subtipos escamoso e não escamoso do CPNPC, assim como identificar se existe mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) nos casos de adenocarcinoma.^{1,2}

Segundo dados fornecidos pelo médico assistente, trata-se de paciente de 77 anos, com diagnóstico de câncer de pulmão não pequenas células, metastático, desde 2011, já submetida a tratamento com carboplatina e gemcitabina (primeira linha) e docetaxel (segunda linha) por duas ocasiões, com progressão da doença. Solicita tratamento com gefitinibe (Iressa®), por tempo indeterminado.

1.2. CONCLUSÕES

- **A doença pulmonar metastática tem prognóstico ruim e ainda não foi encontrado qualquer medicamento eficaz que proporcione ganho de sobrevida para esses pacientes.**
- **Não há evidência, na literatura, de que o tratamento com gefitinibe confira ganho de sobrevida aos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, em segunda linha, comparado ao tratamento quimioterápico. Além disso, os benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de progressão são provenientes de estudos de baixa qualidade metodológica, que geram incerteza quanto a esses desfechos.**
- **A paciente encontra-se na terceira linha de tratamento para o câncer de pulmão. Gefitinibe não mostrou superioridade, comparado ao tratamento com placebo, em terceira linha de tratamento.**
- **Portanto, a partir das evidências atuais, na literatura, não há recomendação para o uso de gefitinibe no câncer de pulmão, mesmo com mutação de EGFR.**
- **Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)**

•

OBS: A CONITEC decidiu pela incorporação do gefitinibe para tratamento de câncer de pulmão em **primeira linha** (não é a situação da paciente). Consultar Anexo I desta Nota Técnica

¹ Brasil, Instituto Nacional do Câncer. INCA. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>.

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA

População	Pacientes com adenocarcinoma de pulmão, com progressão da doença após duas linhas de quimioterapia convencional.
Intervenção	GEFITINIBE (Iressa®)
Comparação	Tratamento paliativo
Parâmetros	Segurança e eficácia
Desfechos (resultados em saúde)	Sobrevida global, qualidade de vida, efeitos adversos

1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. Em 90% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. No Brasil, foi responsável por 21.069 mortes em 2009, sendo o tipo que mais fez vítimas. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento. No fim do século XX, o câncer de pulmão tornou-se uma das principais causas de morte evitáveis. A estimativa de novos casos no Brasil em 2012 é de 27.320, sendo 17.210 homens e 10.110, mulheres.

O câncer de pulmão apresenta duas formas histológicas mais frequentes: o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) responsável por 85% dos casos e o câncer de pequenas células, diagnosticado em 15% dos casos. No grupo CPNPC, o mais frequente é o carcinoma de células escamosas (45%), seguido pelo adenocarcinoma (45%) e o câncer de grandes células (10%). Essas categorias apresentam prognóstico e resposta ao tratamento diferentes.

O câncer de pulmão avança de forma pouco sintomática no início e é comum que o diagnóstico seja feito já em estágio avançado da doença: 30% dos pacientes já se encontra com doença localmente avançada (estadio IIIb) e 40% com doença avançada (estadio IV com metástases à distância). A cirurgia é a alternativa com alguma

² Brasil, Ministério da Saúde. CONITEC _Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Brasília,

possibilidade de cura, mas a maioria dos pacientes não tem possibilidade cirúrgica já ao diagnóstico.

O prognóstico para pacientes com CPNPC, o tipo mais frequente, é pobre, com mediana de sobrevida de 6 meses a partir do diagnóstico e sobrevida de um ano de apenas 20% dos pacientes.

Para os pacientes sem possibilidade de cura, o objetivo da terapia é prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. O tratamento pode incluir radioterapia e cuidados suportivos, com ou sem quimioterapia. A quimioterapia pode ser oferecida para pacientes em estadios III ou IV de CPNPC e que tenham pouco comprometimento do estado geral devido à doença – medida como *performance status*. A primeira linha de quimioterapia pode ser um derivado da platina (carboplatina ou cisplatina) em combinação com gemcitabina, docetaxel, paclitaxel ou vinorelbina. Em doentes com doença avançada, a quimioterapia resulta em modesto incremento na sobrevida (mediana de 2 a 3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura.^{1,3}

1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O medicamento gefitinibe é um inibidor de tirosinaquinase, que atua sobre o EGFR inibindo o crescimento tumoral e aumentando a apoptose (morte) celular. Pacientes que nunca fumaram, do sexo feminino ou de etnia asiática parecem ser os que mais se beneficiam com o tratamento.

Medicamento para uso oral que tem indicação de bula, aprovada pela ANVISA em 2011, para: 1) tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, que têm mutação de ativação do EGFR ou 2) tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, que receberam previamente quimioterapia ou que não são elegíveis para quimioterapia.^{2,4}

Novembro de 2013.

³ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Final appraisal determination Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Date: May 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12185/48834/48834.pdf>

⁴ Bula Iressa® - acesso em 18/04/2014. disponível em <http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/iressa.pdf>

1.5.1. DISPONIBILIDADE NO SUS

O parecer técnico da CONITEC foi contrário à incorporação do gefitinibe para tratamento de CPNPC com mutação de EGFR. Entretanto, apesar de nenhum dos estudos ter apresentado resultados em termos de ganho de sobrevida global, a CONITEC, em sua reunião de novembro de 2013, decidiu pela incorporação do gefitinibe, desde de que o valor da APAC (valor pago pelo SUS) para o tratamento do câncer de pulmão não mudasse.

“Art. 1º Fica incorporado o gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha, sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS)”⁵

Vale ressaltar que o gefitinibe não foi incorporado, pela CONITEC, para tratamento em segunda ou terceira linha, o que é o caso da paciente em questão.

1.5.2. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

SIM - PORTARIA Nº 52, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013

1.5.3. PREÇO⁶

Iressa® 250 mg (gefitinibe) 30 comprimidos R\$ 3.714,75/mês

2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

Tratamento como primeira linha em pacientes com doença localmente avançada ou metastática

Maemondo et AL, no Japão, conduziram estudo randomizado com 115 pacientes no braço gefitinibe e 115 no braço tratado com carboplatina e paclitaxel. Não houve ganho de sobrevida. Os efeitos adversos de modo geral foram mais comuns no grupo QT, no entanto,

⁵ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia. Portaria nº 52 de 7 de novembro de 2013, disponível em Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 218, de 8 de novembro de 2013, pág. 43

⁶ Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva [Internet]. 2013. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_200711.pdf?MOD=AJPERES

pneumonite intersticial foi descrita em 6 pacientes (5.3%) no grupo gefitinibe, 3 casos foram considerados graves, sendo um deles fatal.⁷

Mitsudomi et al conduziram estudo, também no Japão, avaliando a eficácia do gefitinibe comparado com cisplatina+ docetaxel. No total foram 172 pacientes com mutação de EGFR. Não foi avaliada a sobrevida global. A sobrevida livre de progressão foi maior no grupo gefitinibe, mas esse desfecho tem menor relevância clínica e o estudo é frágil do ponto de vista metodológico.⁸

Gao ET AL conduziram uma metanálise de estudos comparando um inibidor de tirosinaquinase (gefitinibe ou erlotinibe) com quimioterapia usando platinas, em pacientes com CPNPC avançado. Foram incluídos seis estudos, com o total de 1021 pacientes. **Não houve ganho de sobrevida para o grupo de gefitinibe.**⁹

Outra metanálise, incluindo 4656 pacientes, **não encontrou ganho de sobrevida** para pacientes em uso de gefitinibe que tivessem mutação de EGFR.¹⁰

Tratamento de segunda linha em pacientes com doença localmente avançada ou metastática

Em 2008, pacientes com câncer avançado, já tratados com cisplatina e etoposide seguido de docetaxel foram randomizados para usar gefitinibe ou placebo. O grupo placebo apresentou sobrevida maior (35 meses) que o grupo que recebeu o gefitinibe (23 meses) e o estudo foi suspenso.¹¹

Quatro outros estudos, sem mascaramento dos participantes, compararam docetaxel com gefitinibe para pacientes cujo câncer havia progredido após a quimioterapia baseada em platina e em nenhum deles o gefitinibe mostrou-se melhor que o docetaxel em ganho de sobrevida. O estudo INTEREST, com 1433 pacientes, mostrou que o

⁷ Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8.

⁸ Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121-8.

⁹ Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, Guo J, Deng Q, Zhou C. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1;131(5):E822-9.

¹⁰ Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012 Aug;24(6):396-401.

¹¹ Mauyama R, Nishiwaki Y, Tamura T. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4244-52.

gefitinibe teve resultados semelhantes ao docetaxel. O resultado de sobrevida não foi avaliado.¹²

3. CONCLUSÕES

- **A doença pulmonar metastática tem prognóstico ruim e ainda não foi encontrado qualquer medicamento eficaz que proporcione ganho de sobrevida para esses pacientes.**
- **Não há evidência, na literatura, de que o tratamento com gefitinibe confira ganho de sobrevida aos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, em segunda linha, comparado ao tratamento quimioterápico. Além disso, os benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de progressão são provenientes de estudos de baixa qualidade metodológica, que geram incerteza quanto a esses desfechos.**
- **A paciente encontra-se na terceira linha de tratamento para o câncer de pulmão. Gefitinibe não mostrou superioridade, comparado ao tratamento com placebo, em terceira linha de tratamento.**
- **Portanto, a partir das evidências atuais, na literatura, não há recomendação para o uso de gefitinibe no câncer de pulmão, mesmo com mutação de EGFR.**
- **Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis. (PORTARIA Nº 2.439/GM DE 8 DE DEZEMBRO DE 2005)**

•
OBS: A CONITEC decidiu pela incorporação do gefitinibe para tratamento de câncer de pulmão em **primeira linha** (não é a situação da paciente). Consultar Anexo I desta Nota Técnica

¹² Lee DH, Park K, Kim JH et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small-cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010; 16(4):1307-14.

4. ANEXO I

Em decisão contraditória a CONITEC - 13ª reunião realizada no dia 07/03/2013 em sua deliberação final resolveu:

Item 7 - DELIBERAÇÃO FINAL

“Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/06/2013 deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha, sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no SUS”.

Em contradição à recomendação técnica disponível no próprio documento:

Item 6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

“O plenário da CONITEC discutiu sobre a incerteza no cenário atual das evidências científicas de eficácia e segurança do gefitinibe, pois tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas não mostram resultados significativos de magnitude clínica importante. Além disso, alguns dos artigos científicos considerados divergiram em seus resultados e conclusões. De maneira geral, ponderou-se sobre não haver diferença clinicamente significativa entre acrescentar ou não o gefitinibe ao esquema terapêutico com quimioterapia dupla padrão, no que se refere à sobrevida geral.

O plenário discutiu também sobre o desfecho ideal para o tratamento do câncer ser a sobrevida global, que significa tempo de sobrevida total a partir do diagnóstico. O desfecho que apresentou resultados significativos no caso do gefitinibe, no entanto, foi a sobrevida livre de progressão, a qual significa ausência de piora num determinado período de tempo, porém não relacionada à melhora do estado do paciente.

*Logo, considerando a incerteza associada à eficácia do medicamento, a magnitude limitada dos benefícios e o impacto orçamentário significativo, os membros do plenário da CONITEC, em sua 13ª reunião realizada no dia 07/03/2013, **não recomendaram** a incorporação do gefitinibe no SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR.*

Assim, a decisão final da CONITEC foi:

Item 8. DECISÃO

PORTARIA Nº 52, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013

*“Torna pública a decisão de incorporar o gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, **em primeira linha**, sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação”.*

Em termos operacionais, caso seja deferida a liminar e decorridos os 180 dias previstos em lei para implantação da decisão da Portaria nº 52, o paciente deverá ser encaminhado para uma Unidade de Atenção Oncológica (UNACON) ou Centro de Atenção Oncológica (CACON) onde, segundo a Portaria, receberá o medicamento solicitado. O encaminhamento do paciente à unidade oncológica é realizado pela Secretaria Municipal de Saúde.