

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007176

IDADE: 63 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C16

PEDIDO DA AÇÃO: Qinlock® (Ripretinibe 150 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia alvo de quarta linha, para tratamento oncológico paliativo de tumor maligno avançado, com medicamento sem registro na ANVISA.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

APRESENTAR PARECER TÉCNICO ACERCA DA EFICÁCIA DO MEDICAMENTO RIPRETINIBE 150MG, INDICADO A PACIENTE/AUTORA, ACOMETIDA DE TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL, CID - C16, BEM COMO INDICAR ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS DISPONÍVEIS, DIANTE DO ESTÁGIO DA DOENÇA. **R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de tumor maligno do estromal gastrintestinal (GIST), com lesão primária em antro e região cárdia, com doença avançada disseminada para fígado, linfonodos e pulmão. O status funcional da paciente, segundo o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) não foi informado.

Consta que apesar da terapêutica instituída, a paciente evoluiu com progressão da doença, apresentando refratariedade às três linhas de tratamento utilizadas (Imatinibe, Sunitinibe e Regorafenibe). Foi então proposta terapia paliativa de quarta linha com o uso de Ripretinibe 150 mg via oral/dia a cada 21 dias.

Os tumores do trato gastrintestinal ainda se posicionam como um grande desafio dentro da oncologia e da assistência à saúde em geral. Em que pese todo notável e dinâmico desenvolvimento das terapias oncológicas visto na última década, análises recentes ainda mostram que estes tumores

correspondem a 25 % da incidência de câncer e 35% das mortes relativas as neoplasias no mundo.⁵

Os **tumores estromais gastrointestinais** (GIST) são cânceres raros que se desenvolvem principalmente no trato gastrointestinal e correspondem a 1% dos tumores gastrointestinais. São tumores mesenquimais que surgem predominantemente no estômago (sítio primário em 60%), seguido do intestino delgado (25%), reto (5%) e esôfago (<3%). São geralmente diagnosticados incidentalmente, um terço já são metastáticos ao diagnóstico (mais comum: hepática e peritoneal).⁵

A descoberta de mutações condutoras nos genes *KIT* (receptor tirosina quinase) e *PDGFRA* (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas α) levou ao desenvolvimento clínico de três inibidores de tirosina quinase (TKI's - imatinibe, sunitinibe e regorafenibe) e melhorou o prognóstico de pacientes com tumores estromais gastrointestinais avançados. No entanto, a resistência primária e secundária a esses medicamentos limita sua atividade e, eventualmente, quase todos os tumores estromais gastrointestinais progridem, principalmente devido a mutações adquiridas.²

O tratamento de primeira linha para GIST avançado ou metastático é o imatinibe, um inibidor de tirosina quinase (TKI) que tem sido a base do tratamento desde sua introdução. Infelizmente a maioria dos pacientes eventualmente desenvolve resistência ao imatinibe, levando a desafios clínicos consideráveis. Em casos de resistência ou intolerância ao imatinibe, o sunitinibe é geralmente utilizado como tratamento de segunda linha. Para pacientes que progridem após o tratamento com sunitinibe, o regorafenibe é a opção padrão de terceira linha.

Poucas comparações diretas foram feitas entre diferentes terapias pós-primeira linha sobre eficácia clínica em GIST avançado após falha do imatinibe.³

A escolha do tratamento é frequentemente guiada pelo perfil mutacional do tumor, a resposta a terapias anteriores e o perfil de segurança dos medicamentos. A seleção de pacientes com base no perfil mutacional pode

otimizar os resultados do tratamento com ripretinibe em GIST avançado. O lugar definitivo do ripretinibe em GIST metastático ou avançado permanece sob investigação.

O ripretinibe comercializado como Qinlock®, é um inibidor de tirosina quinase recentemente aprovado pela FDA em 15/05/2020, para o tratamento de pacientes adultos com tumor estromal gastrointestinal avançado, na sequência de tratamento usual recomendada para pacientes com GIST avançado que progrediram (ou são intolerantes ao tratamento) após receber três ou mais inibidores de quinase, incluindo o imatinibe. Ele é utilizado como terapia de quarta linha ou posterior, especialmente em casos de GIST que desenvolveram resistência a tratamentos anteriores devido a uma variedade de mutações nos genes KIT e PDGFRA.

O ripretinibe foi aprovado para a terapia direcionada de quarta linha para tumor estromal gastrointestinal avançado refratário a imatinibe, sunitinibe e regorafenibe com base no estudo de fase III fundamental Invictus. O Invictus é um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, financiado pelo fabricante. Um total de 154 pacientes foram selecionados para elegibilidade, e 129 pacientes foram randomizados; apenas um paciente designado para placebo não recebeu o tratamento alocado. Os pacientes elegíveis foram designados aleatoriamente (2:1) para receber ripretinibe via oral 150 mg uma vez ao dia (grupo ripretinibe) ou placebo uma vez ao dia (grupo placebo), até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os eventos adversos mais comuns ($\geq 20\%$) com ripretinibe, em ordem de frequência decrescente, foram alopecia, fadiga, náusea, dor abdominal, constipação, mialgia, diarreia, diminuição do apetite, eritrodisestesia palmoplantar e vômito. Outros riscos importantes do ripretinibe incluem novas malignidades cutâneas primárias, hipertensão e disfunção cardíaca.

No estudo Invictus o desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP). O estudo Invictus demonstrou sobrevida livre de progressão (SLP) mediana melhorada de 6,3 meses versus 1,0 mês para o grupo placebo, e um benefício insignificante de sobrevida global (SG) do braço ripretinibe de

15,1 meses em comparação com 6,6 meses do braço placebo.

No intervalo de tempo entre 27 de fevereiro de 2018 e 16 de novembro de 2018, 129 de 154 pacientes avaliados foram aleatoriamente designados para receber ripretinibe (n=85) ou placebo (n=44). No corte de dados (31 de maio de 2019), em um acompanhamento mediano de 6,3 meses (IQR 3,2-8,2) no grupo ripretinibe e 1,6 meses (1,1-2,7) no grupo placebo, 51 pacientes no grupo ripretinibe e 37 no grupo placebo tiveram eventos de sobrevida livre de progressão.

No período duplo-cego, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 6,3 meses (IC 95% 4,6-6,9) com ripretinibe em comparação com 1,0 meses (0,9-1,7) com placebo (razão de risco 0,15, IC 95% 0,09-0,25; $p < 0,0001$). Os eventos adversos emergentes do tratamento relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 mais comuns ($> 2\%$) no grupo ripretinibe (n = 85) incluíram aumento da lipase (quatro [5%]), hipertensão (três [4%]), fadiga (dois [2%]) e hipofosfatemia (dois [2%]); no grupo placebo (n = 43), os eventos adversos emergentes do tratamento relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 mais comuns ($> 2\%$) foram anemia (três [7%]), fadiga (um [2%]), diarreia (um [2%]), diminuição do apetite (um [2%]), desidratação (um [2%]), hipercalemia (um [2%]), lesão renal aguda (um [2%]) e edema pulmonar (um [2%]). Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em oito (9%) dos 85 pacientes que receberam ripretinibe e três (7%) dos 43 pacientes que receberam placebo. Mortes relacionadas ao tratamento ocorreram em um paciente no grupo placebo (infecção séptica). choque e edema pulmonar) e um paciente no grupo ripretinib (causa da morte desconhecida; o paciente morreu durante o sono).

A análise de custo efetividade sugeriu que como terapia de quarta ou mais linha em tumores estromais gastrointestinais avançados, o ripretinibe não é considerado custo efetivo nos EUA. O ripretinibe atingiria sua custo efetividade com um desconto de preço significativo de 56%, dada a eficácia atual.⁴

O ripretinibe não está disponível no Brasil e não possui registro junto à

Anvisa. Também não há avaliação de custo efetividade realizada pelas agências de saúde, tais como exemplo a CONITEC, NICE ou CADTH.

Os pacientes “fora de possibilidade de cura” acumulam-se nos hospitais, recebendo invariavelmente assistência inadequada, quase sempre focada na tentativa de cura, utilizando métodos invasivos e de alta tecnologia. Essas abordagens, ora insuficientes, ora exageradas e desnecessárias, quase sempre ignoram o sofrimento e são incapazes, por falta de conhecimento adequado, de tratar os sintomas mais prevalentes, sendo o principal sintoma e o mais dramático, a dor. Não se trata de cultivar uma postura contrária à medicina tecnológica, mas questionar a “tecnolatria” e refletirmos sobre a nossa conduta, diante da mortalidade humana, tentando o equilíbrio necessário entre o conhecimento científico e o humanismo, para resgatar a dignidade da vida e a possibilidade de se morrer em paz.⁸

Profissionais da saúde, pacientes e familiares precisam aprender a lidar com a finitude da vida, com as limitações das alternativas / possibilidades terapêuticas. Existem determinados momentos da vida, por mais delicados que sejam, em que a melhor alternativa, senão a única alternativa viável e eficaz, é cuidar da pessoa em todas as suas necessidades, e não insistir em “tratar” uma doença intratável/incurável.

Pacientes classificados como ECOG 0 ou 1 podem se beneficiar com tratamentos que visem um aumento de sobrevida livre de progressão (SLP) ou sobrevida global (SG). O relatório apresentado não informa qual a classificação da paciente segundo a escala ECOG (varia de 0 a 5 pontos) ou KPS - Karnofsky Performance Status (uma pontuação mais baixa reflete uma pior funcionalidade). A avaliação do status funcional está intimamente ligada ao prognóstico do paciente.

É importante mencionar que não se decide por um tratamento imunoterápico paliativo de autocusto, considerando apenas a expectativa de desfecho de melhoria de sobrevida livre de progressão em um estudo controlado por placebo. Qualquer proposta terapêutica, principalmente de caráter paliativo, deve possuir uma real expectativa de agregar real benefício

para o paciente, considerando o status funcional, a relação (custo-benefício efetividade) em comparação com as terapias existentes e terapias de suporte.

Considerando o caráter paliativo do tratamento de quarta linha proposto, não isento de reações adversas, e que possui potencial apenas de postergar a progressão da doença (finalidade não curativa); esse NATJUS conclui que não foi identificado elemento técnico, que permita afirmar relação de custo / benefício / efetividade justificável, dentro do contexto da realidade da saúde pública – SUS e suplementar do Brasil.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Ripretinib em pacientes com tumores estromais gastrointestinais avançados (INVICTUS): um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *Lancet Oncol.* 2020 julho;21(7):e341. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30353-3.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511981/>

2) Uma nova abordagem para tumores estromais gastrointestinais refratários com diversas mutações adquiridas.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30209-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30209-6/abstract)

3) Eficácia de agentes pós-primeira linha para tumores estromais gastrointestinais avançados após falha do imatinibe: uma meta-análise de rede. *Meta-Análise. Câncer Med.* Junho de 2023; 12(11):12187-12197. doi: 10.1002/cam4.5912. Epub 2023 Abr 21.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37084005/>

4) Análise de custo-efetividade do Ripretinib de quarta linha ou posterior em tumores estromais gastrointestinais avançados. *Frente Oncol.* 2021 Dez 6:11:692005. doi: 10.3389/fonc.2021.692005. Coleção eletrônica 2021.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938653/>

5) Protocolos de Tratamentos dos Tumores Gastrintestinais. Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco. 2024.

https://realoncologia.com.br/wp-content/uploads/2024/07/Manual-TGI-atualizado-2024._compressed.pdf

- 6) Resumo da aprovação do FDA: Ripretinib para tumor estromal gastrointestinal avançado (GIST). Clínica Cancer Res. Manuscrito do autor; disponível no PMC: 1º de dezembro de 2023. Publicado em forma final editada como: Clin. Cancer Res. 2023 Jun 1;29(11):2020–2024. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-2400](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2400)
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10238554/>
- 7) Ripretinibe. Resumo das Características do medicamento. European Comission.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240208161862/anx_161862_pt.pdf
- 8) Cuidados Paliativos.
https://dms.ufpel.edu.br/static/bib/manual_de_cuidados_paliativos_ancp.pdf
- 9) Escala de Status de Desempenho ECOG.
<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- 10) Capacidade Funcional e Tratamento Antineoplásico. INCA. Ano V n.º 52 - Setembro | 2021.
https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-setembro_2021_0.pdf

V – DATA:

18/02/2025

NATJUS – TJMG