

Data: 31/01/2014

NOTA TÉCNICA 18/2014

Solicitante Ilmo Dr. José Aparecido Fausto de Oliveira
Juiz de Direito

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Processo número: 0040.14.000.969-3

TEMA: IRESSA® (GEFITINIBE) OU TARCEVA® (ERLOTINIBE) NO TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE PULMÃO

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	2
1.2. CONCLUSÕES	2
1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA.....	3
1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO	3
1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(1)	4
1.5.1. PRINCÍPIO ATIVO: DENOSUMABE Erro! Indicador não definido.	
2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(1,3-6).....	5
3. CONCLUSÕES	6
4. REFERÊNCIAS	7

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

“Venho solicitar nota técnica acerca do medicamento IRESSA 250 mg OU TARCEVA. A alegação é de paciente com adenocarcinoma pulmão. CID C 34.0. O pedido é feito nos termos da Recomendação do CNJ e da CGJ. MINISTÉRIO PÚBLICO DE MINAS GERAIS X MUNICÍPIO DE ARAXÁ. Solicito urgência para subsidiar pedido de liminar. Paciente portador de mutação EGFR”.

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO(1,2)

O câncer de pulmão é a causa de morte relacionada a câncer mais comum mundialmente, tanto em homens, quanto em mulheres (cerca de 1,2 milhões de morte por ano). No Brasil, é o segundo ou terceiro câncer mais frequente em homens e o terceiro ou quarto mais frequente em mulheres no país. 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 termo câncer de pulmão ou carcinoma broncogênico se refere às neoplasias malignas originárias das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Cerca de 95% de todos os cânceres de pulmão podem ser classificados em de células pequenas ou de células não pequenas.

1.2. CONCLUSÕES

- Considerando a incerteza associada à eficácia do medicamento, a magnitude limitada dos benefícios do erlotinibe ou gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão, o tratamento não é recomendado.

ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

1.3. PERGUNTA ESTRUTURADA

População	Pacientes com adenocarcinoma de pulmão com mutação nos éxons 19 ou 21 (Paciente portador de mutação <u>EGFR</u>)
Intervenção (tecnologia)	GEFITINIBE OU ERLLOTINIBE
Comparação	Quimioterapia convencional
Parâmetros	Segurança e eficácia
Desfechos (resultados em saúde)	Sobrevida global, qualidade de vida, efeitos adversos

Para contextualizar melhor a pergunta seria interessante, além de informações clínicas mais detalhadas, o tipo histológico do câncer de pulmão.

1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO(1,2)

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 80% dos casos e o câncer de pequenas células, diagnosticado em 20% dos casos. No grupo não pequenas células, o mais frequente é o carcinoma de células escamosas (45%), seguido pelo adenocarcinoma (45%) e 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 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.

1.5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA(3,4)

Os medicamentos gefitinibe e erlotinibe são medicamentos de administração oral pertencentes à classe das drogas denominadas inibidores da quinase.¹ Interferem no crescimento de alguns tipos de células do câncer, agindo também na diminuição de novos vasos sanguíneos no tumor. O medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2011 para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas.

1.5.1. INDICAÇÃO DE BULA

Câncer de pulmão de células não pequenas

- Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras de EGFR;
- Terapia de manutenção a pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas (CPCNP) avançado ou metastático que não tenham progredido na primeira linha de quimioterapia;
- Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), localmente avançado ou metastático (estádios IIIb e IV), após a falha de pelo menos um esquema quimioterápico prévio.

1.5.2. DISPONIBILIDADE NO SUS

É um tratamento de alto custo não incorporado para utilização no Sistema Único de Saúde (SUS). Alternativamente, o SUS oferece o tratamento padrão de quimioterapia

padrão indicado para o câncer de pulmão células não pequenas associado ou não à radioterapia.

1.5.3. DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

1.5.4. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

Não

1.5.5. PREÇO(5)

Tarceva® 150mg (erlotinibe)	30 comprimidos	R\$2.972,89/mês
Iressa® 250 mg (gefitinibe)	30 comprimidos	R\$ 3714,75/mês

2. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA(6–13)

A quimioterapia tem pouco efeito sobre o CPNPC, em qualquer estágio da doença. Uma metanálise mostrou que a quimioterapia aumentou a sobrevida em 4% dos pacientes, ao longo de três anos de tratamento, à custa de graves efeitos adversos em dois terços desses pacientes. Em pacientes que apresentam metástases, a sobrevida mediana com quimioterapia aumentou dois meses.(9)

Estudo comparando vários tipos de quimioterápicos (gemcitabina, cisplatina, premetrexedo, vinorelbina, taxanes, em associações diversas) não mostrou diferença na sobrevida dos pacientes com os esquemas testados; pacientes em estágio IIIb tiveram mediana de sobrevida de 12 meses e aqueles que apresentavam metástases, 10 meses.

Em 2005, um estudo comparando gefitinibe com placebo, com 1692 pacientes, não mostrou melhora da sobrevida com o primeiro.(10)

Em 2008, pacientes com câncer avançado, já tratados com cisplatina e etoposide seguido de docetacel 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 o gefitinibe mostrou-se melhor que o docetaxel em ganho de sobrevida. O estudo INTEREST, com 1433 pacientes, mostrou que o

¹A proteína quinase é uma enzima que modifica outras proteínas quimicamente.

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

Em outro estudo com 489 pacientes os autores comprovaram a não inferioridade do gefitinibe em relação ao docetaxel. Não houve diferença na sobrevida com as duas drogas.

Mais dois estudos não demonstraram ganho de sobrevida com o uso do gefitinibe.(13)

3. CONCLUSÕES

- **Não há evidência, na literatura, de que o tratamento com gefitinibe confira ganho de sobrevida aos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células comparado ao tratamento com docetaxel. 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 doença metastática, se este for o caso do paciente, tem prognóstico ruim e ainda não foi encontrado medicamento eficaz que proporcione sobrevida melhor para esses pacientes.**
- **Portanto, a partir das evidências atuais, na literatura, não há recomendação para o uso de gefitinibe ou erlotinibe no câncer de pulmão.**

4. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Instituto Nacional do Câncer. INCA. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>.
2. 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>
3. Bula Iressa. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
4. Bula Tarceva. Available from: http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/T/Tarceva/Bula-Tarceva-Profissional.pdf
5. 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
6. Lee C.K., Brown C., Gralla R.J., Hirsh V., Thongprasert S., Tsai C.M., Tan E.H., Ho J.C., Chu da T., Zaatar A., Osorio Sanchez J.A., Vu V.V., Au J.S., Inoue A., Lee S.M., GebSKI V. YJC. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013 May 1;105(9):595-605. doi: 10.1093/jnci/djt072. Epub 2013 Apr 17.
7. J. Goffin, N. Coakley, C. Lacchetti, P.M. Ellis, Y.C. Ung, W.K. Evans, and the Lung Cancer Disease Site Group (DSG). First-line Systemic Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Care Ontario. Acesso em: 24/07/2013. Available from: <http://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/lung-ebS>
8. Ministério da Saúde. CONITEC. Erlotinibe para câncer de pulmão não pequenas células. Fevereiro de 2013. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Erlotinibe_CP16.pdf6.
9. Thatcher N, Chang A PP et al. Gefitinibe plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366:1527-37.
10. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008 Nov 22;372(9652):1809-18.

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.
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.
13. Cufer T, Vrdolijak E, Gaafar R et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2006; 17(.