

Data: 26/11/2012

NT 24/2012

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante:

Juiz Geraldo Claret de Arantes

Número do processo:

TEMA: GEFITINIBE (IRESSA®) NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA PARA PACIENTE COM CÂNCER METASTÁTICO DE PULMÃO, COM MUTAÇÃO DE EGFR.

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	3
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	3
2.2 Contexto	3
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada	4
2.4 Disponibilidade no sus	5
2.5 Preço do medicamento:	5
3. Resultados da Revisão da literatura.....	5
4. Referências.....	6

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

“Gostaria de saber sobre o fornecimento de medicamento GEFINITIBE IRESSA, 250mg/dia, prescrito por médico para paciente com CID C 34.9, portador de câncer.”

1.1 RECOMENDAÇÃO

O uso de quimioterapia de segunda linha em tratamento de câncer de pulmão é controverso. A expectativa de vida de um paciente com câncer metastático é de 10 meses de vida com qualquer esquema quimioterápico, com ganho mediano de dois meses atribuível à quimioterapia, à custa de intensos efeitos colaterais inerentes ao tratamento.

Os estudos com o gefitinibe não mostraram ganho de sobrevida e em alguns houve piora da sobrevida comparado a placebo. Na falta de efeito sobre a sobrevida global, os autores buscaram um desfecho intermediário – “sobrevida livre de progressão da doença”. Nesse desfecho, o paciente morre no mesmo tempo em que ia morrer, mas a doença demora um pouco mais para se manifestar clinicamente. Nesses estudos a “sobrevida livre de progressão” foi estatisticamente significativa, mas clinicamente irrelevante – houve ganho de apenas dias para o grupo que usou gefitinibe, comparado ao grupo placebo.

Conclusão:

O medicamento não mostrou benefício clínico relevante em nenhum dos estudos avaliados.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador de adenocarcinoma metastático de pulmão, com mutação de EGRF, previamente tratado com quimioterapia com platina+paclitaxel.

Intervenção: gefitinibe (Iressa®)

Comparação: Quimioterapia com docetaxel ou melhor suporte clínico.

Desfecho: Sobrevida global.

2.2 CONTEXTO

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 se tornou 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.¹

O câncer de pulmão apresenta duas formas histológicas mais frequentes: câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) (80%) e câncer de pequenas células (20%). No grupo do câncer de pulmão não pequenas células, o mais frequente é o carcinoma de células escamosas(45%), seguido pelo adenocarcinoma (45%). 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 estadio III ou IV de CPNPC e que tenham pouco comprometimento 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.²

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: gefitinibe

Nome comercial: Iressa ®

Fabricante: AstraZenica.

Registro na ANVISA e Indicações de Bula (Anexo 1)

Gefitinibe (Iressa®) inibe a fosforilação intracelular de tirosina quinase associada a receptores de membrana celular, inclusive o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esse EGFR é expresso na superfície de muitas células normais e também nas células neoplásicas.

O gefitinibe foi aprovado pelo FDA para tratamento de câncer de pulmão em 2003, com o compromisso do fabricante de complementar estudos para confirmar seus benefícios. Entretanto, estudos subsequentes não mostraram ganho em sobrevida para a população tratada, nem mesmo quando associado à quimioterapia. Com esses resultados, sua licença foi cancelada nos EUA em 2012.

Não está disponível no sistema de saúde do Canadá³; no Reino Unido tem indicação para câncer de pulmão não pequenas células metastático em pacientes com mutação de EGFR.² No Brasil, o registro para o Iressa® foi negado em 2003 e só aceito em julho de 2010.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

Existe diretriz de utilização no SUS?

Não

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO^a:

Iressa® caixa com 30 comp de 250 mg – **R\$4.411,08**, sendo esse o custo mensal do tratamento que utiliza um comprimido ao dia.

Comparador: Docetaxel, dose 75 mg/m², durante um dia a cada 21 dias. Considerando um adulto de estatura média (1,8 m²), o preço para cada ciclo de 21 dias será **R\$3317,32**.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

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.⁴

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

^a Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 25/09/2012, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-09-25.pdf?MOD=AJPERES

Em 2005, um estudo comparando gefitinibe com placebo, com 1692 pacientes, não mostrou melhora da sobrevida com o primeiro.⁵

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.⁶

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 gefitinibe teve resultados semelhantes ao docetaxel. O resultado de sobrevida não foi avaliado.⁷

Mais três estudos não demonstraram ganho de sobrevida com o uso do gefitinibe.⁸⁻¹⁰

Uma revisão sistemática¹¹ com pacientes com mutação de EGFR, incluiu vários tipos de tumor, pacientes fumantes e não fumantes, vários graus de comprometimento físico – *performance status* - dos pacientes e concluiu que não houve ganho de sobrevida em nenhum dos estudos envolvidos.

Conclusão: 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 placebo ou docetaxel. A doença metastática tem prognóstico ruim e ainda não foi encontrado medicamento eficaz que proporcione sobrevida melhor para esses pacientes.

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. Disponível em <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12185/48834/48834.pdf>
3. Canadian Coordinating Office for Health Thecnology Assessment. Gefitinib. 2004. Disponível em http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_iressa_06-23-04.pdf
4. Einhron LH. First-line chemotherapy for non-small cell lung câncer: is there a superior regimen based on Histology? J Clin Oncol. 2008;21(21) 3485
5. Thatcher N, Chang A, Parikh P 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.
6. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. J Cl Oncol 2008; 26(15): 2450-6
7. 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.
8. Lee DH, Park K, Kim JH et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small-cell lung câncer patients who have previously recieved platinun-based chemotherapy. Clin Cancer Res. 2010; 16(4):1307-14.
9. 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(4):401-9.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K ET AL. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010. 362:2380-8
 11. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K ET AL. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res. 2009; 15(13):4493-8

Anexo 1

REGISTRO NA ANVISA^b

^b Disponível em:
http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp

Nome da Empresa:	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA		
CNPJ:	60.318.797/0001-00	Autorização:	1016181
Nome Comercial:	IRESSA		
Princípio Ativo:	Gefitinib		
Categoria:	ANTINEOPLASICO		
Registro:	116180236		
Processo:	25351.024934/2009-56		
Vencimento do Registro:	07/2015		

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
250 MG COM REV CT ENV X BL AL/PLAS TRANSP X 30	COMPRIMIDO REVESTIDO	1	05/07/2010
Validade:	48 meses	Registro:	1161802360010
Embalagem:	BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO INCOLOR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais <i>[sem dados cadastrados]</i> Fabricantes Internacionais ASTRAZENECA UK LIMITED - REINO UNIDO		

Indicações de Bula

IRESSA é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático, que têm mutações de ativação do receptor de fator de crescimento epidérmico tirosina quinase (EGFR).

IRESSA é indicado para o 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.

Advertências e precauções:

Ao considerar o uso de **IRESSA** como tratamento de primeira linha para CPNPC avançado ou metastático, é recomendado que a avaliação da mutação de EGFR do tecido tumoral seja feita para todos os pacientes. Ao avaliar o status da mutação de um paciente, é importante que uma metodologia robusta e bem validada seja escolhida para minimizar a possibilidade de determinações falso-positiva ou falso-negativa. Na indicação de primeira linha, **IRESSA** não deve ser usado em preferência a quimioterapia combinada em pacientes com mutação negativa.

Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de **IRESSA** e alguns casos foram fatais. Se o paciente apresentar piora dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, **IRESSA** deve ser interrompido e a investigação deve ser iniciada. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, **IRESSA** deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente. Em um estudo controle fármaco-epidemiológico japonês (ver item “Reações adversas a medicamentos”) com 3159 pacientes com CPNPC que foram acompanhados durante 12 semanas recebendo **IRESSA** ou quimioterapia, os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de DIP (independentemente se o paciente recebeu **IRESSA** ou quimioterapia) foram identificados: tabagismo, performance *status* pobre (PS \geq 2), redução de áreas pulmonares normais (\leq 50%) evidenciada por tomografia computadorizada, diagnóstico recente para CPNPC (<6 meses), DIP pré-existente, idade avançada (\geq 55anos) e doença cardíaca concomitante. O risco de mortalidade entre os pacientes que desenvolveram DIP em ambos os tratamentos foi maior em pacientes com os seguintes fatores de risco: tabagismo, redução de áreas pulmonares normais (\leq 50%) evidenciada por tomografia computadorizada, DIP pré-existente, idade avançada (\geq 65 anos), e extensas áreas de aderência pleural (\geq 50%).

Foram observadas anormalidades de testes da função hepática (incluindo aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina), raramente apresentadas como hepatite. Houve relatos isolados de falência hepática, que em alguns casos, levou a óbito. Portanto, é recomendado teste periódico da função hepática. **IRESSA** deve ser usado com cautela na presença de alterações da função hepática leves a moderadas. Deve ser considerada a descontinuação em casos de alterações graves.

Eventos cerebrovasculares foram relatados nos estudos clínicos de **IRESSA**. Não foi estabelecida uma relação com **IRESSA**.

Substâncias indutoras da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo e diminuir as concentrações plasmáticas do gefitinibe. Portanto, o uso concomitante com indutores do CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos ou erva de São João) pode reduzir a eficácia do gefitinibe.

Elevações do INR (*International Normalised Ratio*) e/ou eventos de sangramento foram relatados em alguns pacientes em uso de varfarina. Esses pacientes devem ser regularmente monitorados para detecção de alterações do tempo de protrombina (TP) ou INR.

Substâncias que causam elevações prolongadas significativas do pH gástrico podem reduzir as concentrações plasmáticas do gefitinibe, podendo, conseqüentemente, reduzir sua eficácia.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente orientação médica caso ocorra:

- diarréia grave ou persistente, náusea, vômito ou anorexia. Tais sintomas devem ser tratados conforme indicação clínica.

Os pacientes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de ceratite aguda ou grave, tais como inflamação ocular, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão turva, dor e/ou vermelhidão ocular devem ser encaminhados imediatamente para um oftalmologista. Se o diagnóstico de ceratite ulcerativa for confirmado, o tratamento com **IRESSA** deve ser interrompido. Se os sintomas não desaparecerem ou se reaparecerem com a reintrodução de **IRESSA** a interrupção permanente deve ser considerada.

Dados de estudo clínico de fase II, onde **IRESSA** e vinorelbina foram usados concomitantemente, indicaram que **IRESSA** pode exacerbar o efeito neutropênico da vinorelbina.

Perfuração gastrointestinal foi relatada em pacientes tomando **IRESSA**. Na maioria dos casos está associada a outros fatores de risco conhecidos, incluindo o aumento da idade, medicações concomitantes, tais como esteróides ou AINEs, histórico subjacente de ulceração GI, fumar, ou metástases intestinais em locais de perfuração.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Foi relatada astenia durante o tratamento com **IRESSA** e os pacientes que apresentam esses sintomas devem ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. ^{c,d}

^c Foi suprimida a descrição de bula que se refere à utilização em pacientes pediátricos, gestantes e lactentes.

^d Bula do medicamento Iressa, disponível em <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.4bio.com.br%2Fdownload%2Fpdf%2F172%2F172->

[iressa.pdf%2F&ei=aUazUJKuJYei8gTj84C4Cg&usg=AFQjCNFzgbf4PValyi_JHBoQUVX2qaJskw&sig2=qqI3roHVLpDuVVcxB_ZV_A](#), acesso em 26/11/2012