

Data: 05/11/2013

NT 213/2013

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante

Dr. Jayme de Oliveira Maia

Número do processo: 0058335-95.2013.8.13.0720

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

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
Disponibilidade no SUS	5
3. Resultados da Revisão da literatura.....	5
4. Referências.....	7

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

Não há muitas informações clínicas na solicitação, apenas que se trata de paciente do sexo masculino, portador de CID C 34.9 e metástase em abdômen.

1.1 RECOMENDAÇÃO

A expectativa de vida de um paciente com câncer de pulmão 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 evolui para o óbito no mesmo tempo, mas a doença demora um pouco mais para se manifestar clinicamente. Nesses estudos o ganho de sobrevida livre de progressão foi estatisticamente significativo para o grupo que usou gefitinibe, mas clinicamente irrelevante – houve ganho de dias, comparado ao grupo placebo.

Conclusão:

O medicamento **não mostrou benefício em sobrevida** em nenhum dos estudos apresentados. O ganho em sobrevida livre de progressão foi marginal, com mínimo benefício clínico e proveniente de estudos de baixa qualidade metodológica.

Portanto, a partir das evidências atuais, **na literatura, não há recomendação para utilização do gefitinibe no câncer metastático de pulmão.**

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador de câncer metastático de pulmão.

Intervenção: gefitinibe (Iressa®)

Comparação: Quimioterapia com docetaxel ou melhor suporte clínico.

Desfecho: Sobrevida global.

Para contextualizar melhor a pergunta seria interessante, além de informações clínicas mais detalhadas, o tipo histológico do câncer de pulmão e o resultado do exame para a mutação do EGFR.

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 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.¹

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 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 estadio 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.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 tirosinaquinase 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.

Disponibilidade no SUS

Não

Existe diretriz de utilização no SUS?

Não

2.4 PREÇO DO MEDICAMENTO^a:

Iressa® caixa com 30 comp de 250 mg – **R\$4.530,17**, 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\$3.406,89**.

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

^a Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 21/10/2013, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/452b2500418d0d5a85c89dde61db78cc/LISTA+CONFORMIDADE_2013-10-21.pdf?MOD=AJPERES

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.⁵

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.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

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.⁸

Mais dois estudos não demonstraram ganho de sobrevida com o uso do gefitinibe.^{9,10}

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 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 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 no câncer metastático 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. 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. Einhrn 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. 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
9. 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.
10. Cufier 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.

Anexo 1

REGISTRO NA ANVISA^b

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:

^b Disponível em:

http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp

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 (≥ 55 anos) 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 (≥ 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:

- diarreia 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&usq=AFQjCNFzgbf4PValyi_JHBoQUVX2qaJskw&sig2=qql3roHVLpDuVVcxB_ZV_A, acesso em 05/11/2013