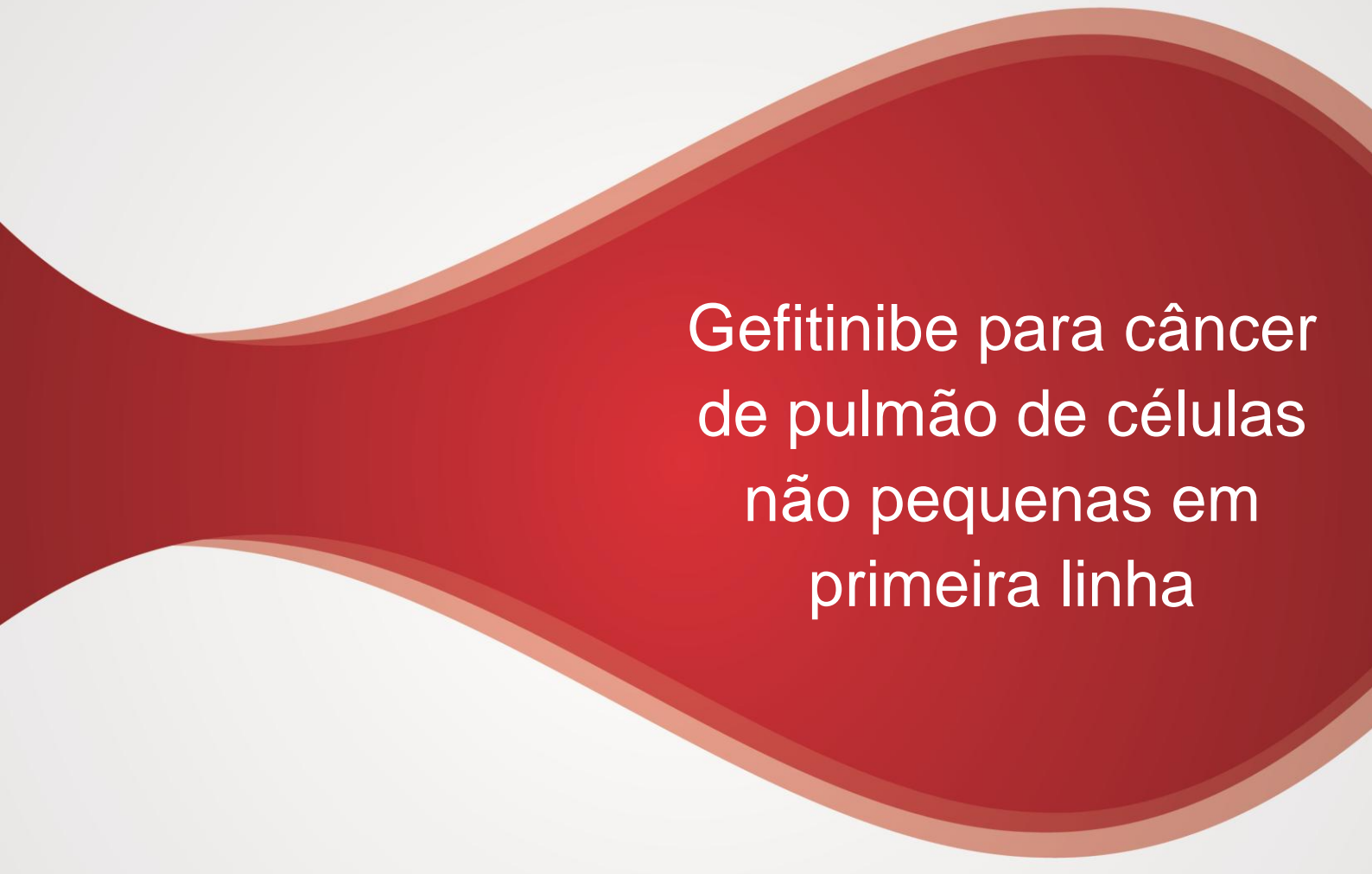


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Gefitinibe para câncer
de pulmão de células
não pequenas em
primeira linha

Novembro de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	3
1.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	3
2.2	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	4
3.	A TECNOLOGIA	5
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	6
4.2	EVIDÊNCIA CLÍNICA:	6
4.3	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE:	17
4.4	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:	24
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	28
6.	CONSULTA PÚBLICA	28
7.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	32
8.	DECISÃO.....	32
9.	REFERÊNCIAS	324

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Medicamento - Gefitinibe (Iressa®)

Indicação: 1ª linha no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Contexto: O câncer de pulmão 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 tabagismo é o maior fator de risco para o câncer de pulmão, sendo assim a cessação de seu uso é a intervenção com maior impacto na redução das mortes por esse tipo de câncer. O tratamento padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) + um segundo agente antineoplásico. A indicação de interesse nesse relatório é câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico. Assim, o número estimado de pacientes com CPCNP e portadores das mutações do EGFR (15% nas estimativas) será de 1,4 casos para cada 100 mil habitantes.

Pergunta: O medicamento inibidor da tirosinaquinase gefitinibe é eficaz e seguro para a primeira linha tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)?

Evidências científicas: Ensaios clínicos e revisões sistemáticas divergem em seus resultados e conclusões. De maneira geral, não houve diferença significativa entre acrescentar ou não o Gefitinibe no esquema terapêutico com quimioterapia dupla padrão em sobrevida geral. Já a sobrevida livre de progressão exibiu em alguns estudos diferença significativa entre os grupos, mas de pequena magnitude.

Avaliação econômica: Razão de custo-efetividade incremental variando de R\$ 52.969 e R\$ 53.552/ano de vida livre de progressão, dependendo da quimioterapia combinada sob comparação.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Impacto orçamentário de R\$ 8,3 milhões no primeiro ano e R\$ 42,2 milhões em 5 anos. Considerando, porém, a incorporação sem modificação do modelo de financiamento, no mesmo valor da APAC para tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado atual, não haveria impacto orçamentário para o sistema.

Deliberação da CONITEC: Após análise das contribuições da consulta pública, considerando os resultados dos estudos incluídos, perante suas diferenças relativas (HR) e não só absolutas, considerando que o benefício de acréscimo de 3 meses de sobrevida livre de progressão para pacientes com CPCNP, condição de alta mortalidade e baixa sobrevida, pode ser clinicamente relevante, e considerando-se a ausência de modificação de preço da APAC relativa a tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado, os medicamentos EGFR-TKI foram recomendados como uma opção de tratamento. Os membros da CONITEC deliberaram

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.

2. A DOENÇA

2.1.Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, em 90% dos casos diagnosticados, está associado ao tabagismo. 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 Brasil, entre 2005-2009, foi o tipo de câncer que mais fez vítimas entre os homens e foi o segundo mais letal entre as mulheres¹⁻³. O fator de risco mais importante para ocorrência do câncer de pulmão é o tabagismo.

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.

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão^{4,5}.

Usa-se agrupar em dois grupos os casos de câncer de pulmão, segundo o tipo histopatológico, para fins terapêuticos e prognósticos: câncer de pulmão de células pequenas (CPPC- 15%) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP-85%). A experiência clínica acumulada com medicamentos antineoplásicos introduzidos na última década para tratamento do CPCNP demonstra que a segurança e eficácia deles podem guardar relação com o subtipo histopatológico e características moleculares, sendo importante diferenciar, minimamente, os subtipos escamoso e não escamoso do CPCNP, bem como, idealmente, identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) nos casos de

adenocarcinoma^{6,7}. Uma vez obtida a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico⁸.

2.2. Tratamento recomendado

Nesta seção será descrito o tratamento recomendado para pacientes em estágio IIIB ou IV, isto é, localmente avançado ou metastático^{9,10}.

A radioterapia externa (teleterapia) tem indicação nos casos de CPCNP em qualquer estágio tumoral, com finalidade curativa ou paliativa e em uso associado ou combinado com a quimioterapia¹¹⁻¹³. A irradiação torácica associada à quimioterapia sistêmica promove a cura de uma pequena parcela de doentes com doença localizada inoperável, em estádios anteriores da doença^{14,15}.

Quimioterapia

O esquema terapêutico padrão para a quimioterapia prévia ou adjuvante do CPCP é associação de cisplatina com o etoposido. A quimioterapia adjuvante confere maior sobrevida para doentes com doença localizada operados^{16,17}. Alguns doentes com doença localmente avançada logram benefício com quimioterapia prévia à cirurgia, tratamento associado ou não à radioterapia¹⁸⁻²⁰. Em doentes com doença avançada ou metastática ao diagnóstico, a quimioterapia paliativa resulta em modesto incremento na sobrevida mediana (2-3 meses), com possibilidade de controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura²¹⁻²⁵.

Muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, por até três linhas de tratamento²¹. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamento possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico^{26,27}. A presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR) é um fator preditivo de resposta aos inibidores do sítio da tirosinaquinase associada ao EGFR, tais como erlotinibe e gefitinibe. Nesta condição, monoterapia com um destes medicamentos é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico²⁸⁻³¹.

Para predição de resposta aos inibidores da tirosinaquinase, diversos biomarcadores como EGFR *gene copy number* ou proteínas com expressão EGFR foram apresentadas, mas crê-se que a análise mutacional de DNA é o método indicado para identificar pacientes com mutações ativadas EGFR (ex: deleções exon 19 ou ponto de mutação exon 21 L858R)^{32,33}.

3. A TECNOLOGIA

Gefitinibe (Iressa®)³⁸

Fabricado por: AstraZeneca UK Limited, Importado por: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Apresentação em comprimidos revestidos de 250 mg, em embalagem com 30 comprimidos, uso via oral para adultos acima de 18 anos.

A dose recomendada de **gefitinibe** é de um comprimido de 250 mg uma vez ao dia, por via oral, podendo ser administrado com ou sem a ingestão de alimentos, de preferência no mesmo horário todos os dias.

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

O gefitinibe é um inibidor seletivo da tirosinaquinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR = *epidermal growth factor receptor*), comumente expresso em tumores sólidos humanos de origem epitelial. A inibição da atividade tirosina-quinase do EGFR inibe o crescimento tumoral, metástase e angiogênese e aumenta a apoptose das células tumorais. Pacientes que nunca fumaram, com histologia de adenocarcinoma, do sexo feminino ou de etnia asiática, são mais propensos a se beneficiarem do tratamento, estas características clínicas também estão associadas à altas taxas de tumores com mutação positiva do EGFR.

Eventos adversos

Na indicação de primeira linha, **gefitinibe** não deve ser usado em preferência quimioterapia combinada em pacientes com mutação EGFR negativa.

Doença intersticial pulmonar (DIP) que pode iniciar-se de forma aguda, foi observada em pacientes em uso de **gefitinibe** e alguns casos foram fatais. Os principais eventos adversos estão descritos na tabela abaixo.

Reações adversas por frequência e sistemas/órgãos

Muito comum (≥10%)	Alterações gastrointestinais	Diarréia (34,9%), principalmente leve ou moderada (CTC grau 1 ou 2) e, menos comumente, grave (CTC graus 3 ou 4). Náusea (17,8%), principalmente leve (CTC grau 1). Vômitos (13,8%), principalmente leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2). Estomatite (11,0%), predominantemente leve (CTC grau 1).
	Alterações hepatobiliares	Elevações na alanina aminotransferase (11,4%), principalmente leve ou moderada.
	Alterações metabólicas e nutricionais	Anorexia (19,7%) leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2).
	Alterações cutâneas e subcutâneas	Reações cutâneas (57,9%), principalmente leve ou moderada (CTC graus 1 ou 2), rash pustular, algumas vezes prurido com ressecamento da pele, incluindo fissuras da pele sobre uma base eritematosa.
	Alterações gerais	Astenia (17,7%), predominantemente leve (CTC grau 1).
Comum (≥1 - <10%)	Alterações gastrointestinais	Desidratação (1,8%) secundária a diarréia, náusea, vômito ou anorexia. Boca seca* (2,0%), predominantemente leve (CTC grau 1).
	Alterações vasculares	Hemorragia (4,3%), como epistaxe e hematúria.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Astra Zeneca

4.1. Evidência Clínica:

O demandante buscou as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso do gefitinibe no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR, visando solicitar a incorporação do medicamento (gefitinibe) no Sistema Único de Saúde. Estabeleceu a seguinte pergunta:

Pergunta: O uso do gefitinibe é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR em relação à melhora dos desfechos associados quando comparado à quimioterapia citotóxica?

População	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR sem tratamento prévio.
Intervenção (tecnologia)	Gefitinibe
Comparação	Quimioterapia citotóxica
Parâmetros	Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença) Segurança (eventos adversos)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com meta-análise.

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE e Cochrane Library de estudos que avaliaram o uso do gefitinibe no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado (estadiamento clínico IIIB e IV) com mutação de EGFR até junho de 2012. As buscas bibliográficas foram direcionadas para estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com meta-análise.

As palavras-chave utilizadas para a busca realizada na base de dados Pubmed/MEDLINE foram *“gefitinib lung”*. Os filtros de busca utilizados foram *“Systematic Review”* e *“Randomized Clinical Trial”*, detalhes da busca no Pubmed:

(("gefitinib"[Supplementary Concept] OR "gefitinib"[All Fields]) AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])

As palavras-chaves utilizadas na base de dados Cochrane Library (Cochrane CENTRAL) foram *“gefitinib lung”*.

Foram selecionados dois ensaios clínicos randomizados fase III comparando o gefitinibe com a quimioterapia citotóxica no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado com mutação de EGFR e duas meta-análises de estudos selecionados para a revisão da literatura. As publicações selecionadas foram as de **Maemondo 2010³⁹**, **Mitsudomi 2010⁴⁰**, **Gao 2012⁴¹** e **Wang 2012⁴²**.

Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010;362:2380-8³⁹

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, realizado em 43 instituições do Japão.

Incluídos pacientes com câncer de pulmão tipo células não pequenas (CPCNP) com mutação EGFR, sem tratamento prévio. Os participantes foram randomizados para receber gefitinibe (n=115) ou QT (carboplatina + paclitaxel) (n=115).

Critérios de inclusão: presença de câncer de pulmão (diagnosticados por citologia ou histologia avançado (estádio IIIB ou IV ou casos com doença recorrente após cirurgia e com confirmação de não indicação para cirurgia ou radioterapia curativas). Câncer de pulmão tipo células não pequenas (CPCNP) com mutações sensíveis EGFR, ausência de mutações resistentes EGFR T790M (nas quais treonina no aminoácido 790 é substituída por metionina, deleções exon 19, L858R, L861Q, G719A, G719C, ou G719S). O método para definição empregado foi PNA-LNA PCR *clamp*. Pacientes sem história prévia de tratamento com quimioterapia, idade entre 20 e 75 anos. Lesões passíveis de avaliação pelo critério RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Tempo para deterioração de performance (PS) 0 ou 1 critério ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), função hepática, renal e de medula óssea normais.

Critérios de exclusão: Participantes com pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar (revelados na TAC). Metástase cerebral sintomática. Radioterapia previa para lesões primarias síndrome de má-absorção grave, Administração prévia de corticoides sistêmicos por 4 semanas ou mais, dentre outros.

Desfechos primários: sobrevida livre de progressão (SLP); *desfechos secundários:* sobrevida global (SG), taxa de resposta e segurança.

Previamente à randomização, os participantes foram estratificados por sexo, estadiamento clínico e instituição. Gefitinibe (250 mg/dia VO) ou QT (paclitaxel (200 mg por m² de superfície corporal IV em 3h e carboplatina (dose equivalente a área abaixo da curva de tempo de concentração = 6, IV, período de 1 hora)), ambos aplicados no primeiro dia de cada ciclo de 3 semanas. QT foi administrada por pelo menos 3 ciclos. Gefitinibe foi administrado até progressão da doença, efeitos adversos intoleráveis ou retirada do consentimento.

Resultados

A SLP (mediana) foi estatisticamente significante maior no grupo tratado com gefitinibe (10,8 versus 5,4 meses; HR=0,30; IC 95%, 0,22-0,41; p<0,001).

Gefitinibe não apresentou sobrevida global (SG) estatisticamente significante maior que o grupo QT. Mediana de 30,5 meses (gefitinibe) e 23,6 meses QT (carboplatina / paclitaxel) $p=0,31$. Comparado a QT, gefitinibe apresentou maior taxa de resposta (73.7% vs. 30.7%, $P<0.001$).

Gefitinibe apresentou maior incidência dos seguintes eventos adversos: diarreia (0,9% vs 0%), fadiga (2,6% vs 0,9%), rash cutâneo (5,3% vs 2,7%) e elevação de transaminases (26,3% vs 0,9%). Perda de apetite (6,2% vs 5,3%), neuropatia sensorial (6,2% vs 0%), artralgia (7,1% vs 0,9%), neutropenia 65,5% vs 0,9%), anemia (5,3% vs 0%) e trombocitopenia (3,5% vs 0%) foram mais frequentes no grupo carboplatina/paclitaxel. O risco de eventos grau ≥ 3 foi maior no grupo tratado com carboplatina/paclitaxel (71,7% versus 41,2%; $p<0,001$).

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

Comentários: os autores referem ocultação da sequência de randomização, porém **não há descrição do método de randomização**. Realizado em centros do Japão o que **limita a generalização** dos resultados para população brasileira. Os participantes deveriam ser classificados de acordo com a presença de mutações sensíveis EGFR e ausência de mutações resistentes EGFR T790M (nas quais treonina no aminoácido 790 é substituída por metionina, deleções exon 19, L858R, L861Q, G719A, G719C, or G719S).

Os resultados **limitam-se estritamente a esse subgrupo**, de acordo com os outros critérios de inclusão do estudo.

Embora o desfecho primário tenha sido estatisticamente significante (HR=0,30; IC 95%, 0,22-0,41; $p<0,001$), é prudente avaliar sua importância clínica no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando-se local para realização da identificação da mutação, tempo de realização do exame, controle de qualidade e acurácia do método e, conseqüentemente, os custos decorrentes deste processo.

Além disso, **sobrevida global e tempo para atingir status ECOG 3 ou maior não foi diferente estatisticamente** entre os dois grupos. É fundamental considerar-se os desfechos sob a perspectiva de preferência dos pacientes. Houve um ganho em sobrevida livre de progressão, no entanto a sobrevida global não foi estatisticamente significante.

Os efeitos adversos de modo geral foram mais comuns no grupo QT, no entanto, **pneumonite intersticial** foi descrita em 6 pacientes (5.3%) no grupo gefitinibe, 3 casos foram considerados graves, sendo um deles fatal.

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. Mitsudomi et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–28⁴⁰

Ensaio clínico randomizado, *open label*, fase 3, multicêntrico, realizado em 36 centros no Japão (n=177).

Desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP). Desfechos secundários: sobrevida global (SG) e taxa de resposta. Incluídos pacientes com câncer de pulmão tipo células não pequenas com mutação EGFR, sem tratamento prévio.

Os participantes foram randomizados com técnica de minimização para receber gefitinibe (250 mg/dia VO; n=88) ou cisplatina (80 mg/m², IV + docetaxel (60 mg/m² IV (n=89), a cada 21 dias por 3 a 6 ciclos.

Crterios de inclusão: Participantes com câncer de pulmão (diagnosticados por citologia ou histologia) tipo células não pequenas com (mutação *EGFR positiva*- deleções exon 19 ou L858R no exon 21), menores de 75 anos. Lesões passíveis de avaliação pelo critério RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), performance 0 ou 1 (OMS), funções orgânicas normais.

Inicialmente foram recrutados somente pacientes com recorrência pós-operatória, no entanto, devido à lentidão do processo inicial, houve alteração do protocolo para incluir pacientes com estadiamento IIIB/IV.

Inicialmente os participantes foram triados para mutação *EGFR* no laboratório central (*Department of Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Centre Hospital, Nagoya, Japan*). Posteriormente o protocolo foi modificado para receber resultados de outras instituições, visando facilitar o recrutamento. Os participantes foram alocados no (WJOG) por meio de computador programado para o método de minimização, com o objetivo de manter ocultação a sequencia de randomização. A randomização foi estratificada por instituição, QT adjuvante pós-operatória (presente ou ausente), intervalo entre cirurgia e recorrência (≥ 1 vs < 1 ano), para os participantes com recorrência pós operatória. Instituição, estadios IIIB vs. IV e sexo (masculino vs feminino) para participantes com estadio IIIB – IV.

Resultados

Um total de 172 pacientes foi avaliado. As características clínicas basais foram semelhantes entre os grupos. A maioria dos participantes tinha adenocarcinoma, (41,3%) tinham doença recorrente pós-operatória e (31,4%) tinham história de tabagismo.

A SLP mediana foi superior no grupo gefitinibe (9,2 meses vs 6,3 meses; HR= 0,489; IC 95%, 0,336-0,710; $p < 0,0001$) Eventos adversos mais comuns no grupo gefitinibe foram rash cutâneo, disfunção hepática, pele seca, diarreia. No grupo QT foram náusea, mielossupressão, fadiga, alopecia. Dois pacientes no grupo gefitinibe desenvolveram doença intersticial pulmonar, sendo um caso fatal. Não houve mortes no grupo QT.

Comentários: tratou-se de um estudo randomizado, *open label*, multicêntrico, em 36 instituições japonesas. Os autores descrevem o método de randomização com estratificação e ocultação da sequência de randomização.

Houve modificações do protocolo inicial para favorecer o processo de recrutamento (realização descentralizada de exames para caracterização de mutações EGFR e abertura de critérios de inclusão para novos estadiamentos da doença).

Embora tenha havido diferença estatisticamente significativa entre o grupo gefitinibe e QT (HR= 0,489; IC 95%, 0,336-0,710; $p < 0,0001$), há que se interpretar os resultados no contexto do delineamento do estudo (*open label*), com suas **limitações metodológicas**, como perda do mascaramento, por exemplo.

A **avaliação da sobrevida livre de progressão** poderia sofrer interferência pela **frequência do agendamento** das consultas entre os grupos e intensidade da investigação. Os autores referem que os **períodos de agendamento eram quase** os mesmos, porém **os dados não foram publicados**.

A amostra constou somente de centros japoneses, **restringindo sua generalização**.

Os resultados limitam-se ao subgrupo caracterizado por mutação *EGFR*, além dos outros critérios de inclusão.

Considerando os resultados e comentários acima, é prudente ponderar sua importância clínica no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), referente à infraestrutura de identificação da mutação, já comentada no artigo precedente.

Os eventos adversos mais comuns no grupo gefitinibe foram rash cutâneo, disfunção hepática, pele seca, diarreia. No grupo QT foram náusea, mielossupressão, fadiga, alopecia.

Dois pacientes no grupo gefitinibe desenvolveram doença intersticial pulmonar, sendo um caso fatal. Não houve mortes no grupo QT.

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. Gao et al. Int. J. Cancer; 2012 (131): E822–E829⁴¹

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise para comparar terapia com inibidores do *Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase* (**EGFR-TKI**) em pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas. Os comparadores foram quimioterapia (**QT - platinum-based doublet**). Seis ensaios clínicos (3 resumos), num total de 1.021 pacientes foram identificados. Pacientes recebendo **EGFR-TKI** apresentaram sobrevida livre de progressão (**SLP maior** que pacientes tratados com **QT** [mediana SLP **9,5 vs. 5,9** meses; HR= 0,37; IC 95% 0,27–0,52; $p < 0,001$]. **Sobrevida global (SG) não foi estatisticamente diferente entre EGFR-TKI e QT** (mediana 30,5 vs. 23,6 meses HR = 0,94; IC 95% 0,77–1,15; $p = 0,57$).

Comentários: Os autores relatam ausência de viés de publicação, no entanto, deve-se considerar o reduzido número de publicações incluídas (6 ECR, sendo 3 em forma de resumo). **Os autores referem que analisaram somente dados apresentados pelos autores dos estudos, em alguns casos, incompletos. Os resultados basearam-se em dados agregados dos estudos e sub-estudos e não em dados individuais dos pacientes.** Há que se interpretar os resultados com cautela, no contexto das limitações relatadas.

Importante ressaltar que essa revisão sistemática incluiu estudos que avaliaram os dois medicamentos inibidores de EGFR-TK, gefitinibe e erlotinibe, portanto os resultados são referentes ao efeito da classe medicamentosa e não aos medicamentos individualmente.

Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials; F. Wang et al. Clinical Oncology; 2012 (24): 396-401⁴²

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) com meta-análise para avaliar eficácia de gefitinibe em pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia (QT) com câncer avançado de pulmão de células não pequenas. As bases de dados pesquisadas foram Medline, Embase, *the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index*. Foram identificados 7 ECR num total de 4656 participantes. **Gefitinibe comparado a QT foi efetivo em pacientes selecionados:** HR (gefitinibe vs. QT) para **sobrevida livre de progressão (SLP)** 0,43 (0,32-0,58) ($p < 0,001$) para o **subgrupo (EGFR) mutante** tratado com gefitinibe monoterapia, 0,71 (0,60-0,83) ($p < 0,001$) **para o subgrupo de pacientes com adenocarcinoma** de pulmão; **no entanto, foi prejudicial** para pacientes **sem EGFR mutante** tratados com gefitinibe monoterapia [HR= 2,16 (1,17-3,99), $p =$

0,01]. **Aumento da sobrevida** foi **estatisticamente significativo** no grupo **gefitinibe** comparado ao controle no **subgrupo** de pacientes com **adenocarcinoma** de pulmão [HR 0,89 (0,81-0,99); p = 0,03], no entanto, **gefitinibe não foi superior a QT** no subgrupo de pacientes com EGFR mutante [HR 0,87 (0,68-1,12); p = 0,28].

Comentários os autores referem heterogeneidade presente nos resultados dos estudos analisados, limitando a interpretação em função das variações na metodologia, particularmente em relação às etnias e critérios de interpretação dos testes. O tamanho das amostras dos estudos era reduzido para verificação de viés de publicação. Os dados não foram baseados individualmente nos pacientes, o que poderia conferir estimativa mais robusta para a análise. Outro ponto considerado foi a falta de informação de métodos e análises dos ensaios não publicados, tornando imprecisa a conclusão.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi consideradas as estratégias de busca descritas nas **Tabela 1 e 2**, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do gefitinibe no tratamento do CPCNP.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. As buscas foram realizadas considerando o período até janeiro de 2013.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas (revisões sistemáticas).

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via BIREME)	<i>Gefitinib</i>	9	4	0
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	("gefitinib"[Supplementary Concept] OR "gefitinib"[All Fields]) AND (systematic[sb] AND "humans"[MeSH Terms])	89	30	0

A busca realizada no Medline (via Pubmed) seguindo a estratégia descrita na Tabela 1 obteve como resultado 89 referências. A partir da leitura dos títulos, foram selecionados 30 artigos. Os motivos de exclusão foram tipo de tratamento de segunda linha, outros tipos de estudo e análise de testes diagnósticos. Após a leitura do texto completo não foi incluído nenhum artigo, por apresentarem critérios de inclusão diversos do interesse desta análise, serem outro tipo de estudo ou já terem sido comentados na apresentação das evidências do demandante, acima. A busca realizada na *The Cochrane Library* seguindo a estratégia descrita na Tabela 1 obteve como resultado 9 referências, sendo selecionadas 4, porém nenhuma foi utilizada. Os motivos de exclusão foram diferentes critérios de inclusão, drogas e regimes de tratamento diversos dos objetivos deste relatório ou já terem sido comentadas na apresentação das evidências do demandante, acima.

Tabela 2. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas (ensaios clínicos controlados randomizados).

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	("gefitinib"[Supplementary Concept] OR "gefitinib"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	86	4	1

A busca realizada no Medline (via Pubmed) seguindo a estratégia descrita na Tabela 2 obteve como resultado 86 referências. A partir da leitura dos títulos e textos completos, foram selecionados 4 artigos. **Foi incluído um artigo.** Os motivos de exclusão foram: intervenção,

comparadores, critérios de inclusão de pacientes e desfechos diversos do interesse deste relatório, estudos fases II ou outros tipos de estudos.

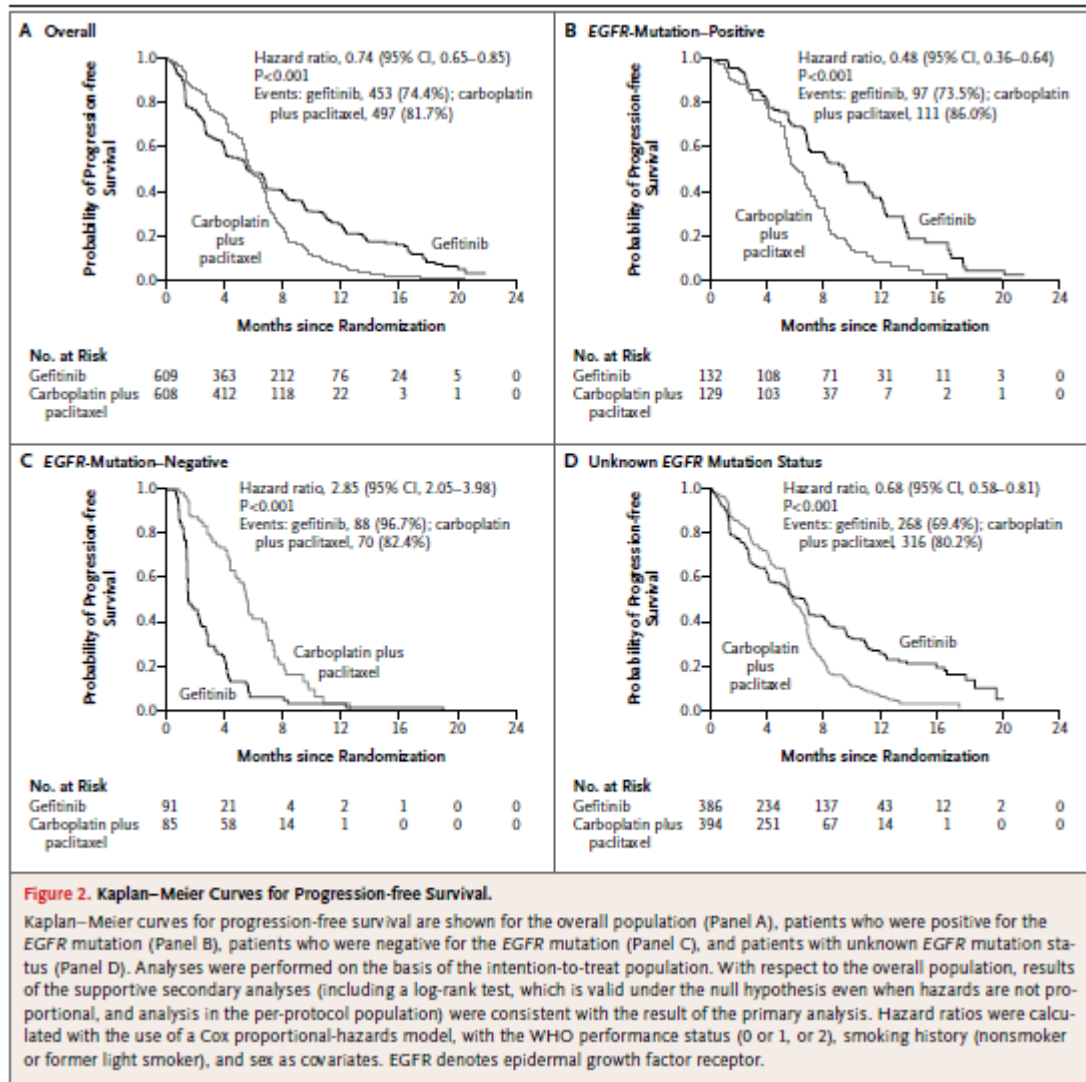
Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. Mok, et al. N Engl J Med 2009;361:947-57.⁴⁵

Estudo IPASS, ensaio clínico randomizado, fase III, *open label*, avaliando pacientes sem tratamento prévio no Leste Asiático com adenocarcinoma de pulmão avançado, não fumantes ou fumantes *leves* para receber gefitinibe (250 mg/dia) ou carboplatina (AUC 5 ou 6/ml/min) mais paclitaxel (200mg/m² superfície corporal). Desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP).

Resultados

O estudo mostrou não inferioridade e superioridade do gefitinibe comparado à QT em relação à SLP. Na amostra por intenção de tratar, HR para sobrevida livre de progressão foi de 0,74 (IC95% 0,65-0,85; p<0,001). No subgrupo de 261 pacientes positivos para mutação EGFR, a SLP foi de HR 0,48 (IC95% 0,36-0,64; p<0,001) (figuras abaixo).

Por outro lado, em pacientes negativos para mutação EGFR (176) a SLP foi maior para o grupo QT (HR 2,85; IC95% 2,05-3,98; p<0,001). Os eventos adversos mais comuns foram rash ou acne (66,2%), diarreia (46,6%) no grupo gefitinibe e efeitos neurotóxicos (69,9%), neutropenia (67,1%) e alopecia (58,4%) no grupo QT.



Comentários:

A amostra restringiu-se a centros asiáticos, pacientes com adenocarcinoma de pulmão e não fumantes ou fumantes *leves* no passado (deixaram de fumar há pelo menos 15 anos antes do estudo, total inferior a 10 maços-ano). Desta forma, a validade externa restringe-se a esses pacientes, particularmente nos subgrupos selecionados com mutação EGFR positiva. Foi descrito método de randomização, no entanto, o delineamento foi *open label*, reduzindo a força da evidência dos resultados.

4.2. Análise de Custo-efetividade:

O demandante desenvolveu modelo de análise tipo custo-efetividade comparando gefitinibe versus quimioterapias no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas com mutação do EGFR em primeira linha. Foram considerados para comparação os seguintes protocolos de quimioterapia: cisplatina associada à docetaxel, cisplatina associada à vinorelbina, cisplatina associada à gencitabina e carboplatina associada à paclitaxel.

População-alvo

Pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas com mutação do EGFR elegíveis à primeira linha de tratamento. Foi analisado o horizonte de tempo de 5 anos no cenário base, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, sendo aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Desfechos considerados

O desfecho de saúde considerado foi sobrevida livre de progressão, expressa como *anos de vida livres de progressão salvos*. Foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou pacientes com câncer de pulmão do tipo células não pequenas com mutação do EGFR em primeira linha ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão, progressão e morte (por câncer e por outras causas). Foram considerados ciclos de Markov de 21 dias, ou seja, a cada 21 dias houve transições dos pacientes entre os estados de saúde.

O demandante usou como referência o estudo de Schiller⁴³ e cols. (ensaio randomizado comparando quatro diferentes protocolos de quimioterapia). Refere que o estudo sustentou a premissa adotada para a avaliação econômica, comprovando que os quatro protocolos de quimioterapia incluídos na análise foram considerados equivalentes em termos de eficácia, nos desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, esperados para os pacientes em tratamento. Para eficácia, o demandante estabeleceu os percentuais de pacientes livres de progressão e vivos a cada ciclo de 21 dias, considerando os protocolos de quimioterapia, no ajuste de curvas Weibull⁴⁴ às curvas de Kaplan-Meier obtidas do estudo de IPASS⁴⁵ para o grupo carboplatina/paclitaxel. Para estimativa das curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes em uso de gefitinibe, foram aplicados os *hazard ratios* para sobrevida global e sobrevida livre de progressão obtidos a partir da metanálise de Gao et al⁴¹. O *hazard ratio* calculado para sobrevida livre de progressão na comparação de gefitinibe com quimioterapias foi de 0,43 (IC

95%: 0,32 – 0,58). O *hazard ratio* calculado para sobrevida global desta mesma comparação foi de 0,97 (IC 95%: 0,78 – 1,20). Para o desfecho de mortalidade, no caso base da análise foram utilizados os valores médios dos *hazard ratios*, (**incertezas avaliadas através de análise de sensibilidade probabilística**).

Para os custos, foram considerados os valores pagos pelo Ministério da Saúde pelos medicamentos quimioterápicos avaliados, de acordo com os valores de aquisição publicados no Diário Oficial da União⁴⁶. O custo de gefitinibe foi obtido a partir da lista CMED⁴⁷, considerando-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS de 18% (vide abaixo)

Tabela 7. Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de primeira linha (Cenário Diário Oficial)

Protocolo	Custo por ciclo QT	Custo por ciclo Pré-QT	Custo por ciclo Infusão	Custo por ciclo Total
Gefitinibe	R\$ 1.745,17	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1.745,17
Cisplatina + Docetaxel	R\$ 203,48	R\$ 0,69	R\$ 4,82	R\$ 203,48
Cisplatina + Vinorelbina	R\$ 162,22	R\$ 1,03	R\$ 11,23	R\$ 162,22
Cisplatina + Gencitabina	R\$ 373,18	R\$ 1,03	R\$ 11,23	R\$ 373,18
Carboplatina + Paclitaxel	R\$ 239,86	R\$ 0,34	R\$ 4,82	R\$ 239,86

Como cenário alternativo, os valores de custo considerados para os tratamentos quimioterápicos avaliados correspondem ao valor da APAC atualmente reembolsada para tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado⁴⁸(abaixo)

Tabela 8. Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de primeira linha (Cenário APAC)

Protocolo	Custo por ciclo QT	Custo por ciclo Pré-QT	Custo por ciclo Infusão	Custo por ciclo Total
Gefitinibe	R\$ 1.745,17	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 1.745,17
Cisplatina + Docetaxel	-----	-----	-----	R\$ 770,00
Cisplatina + Vinorelbina	-----	-----	-----	R\$ 770,00
Cisplatina + Gencitabina	-----	-----	-----	R\$ 770,00
Carboplatina + Paclitaxel	-----	-----	-----	R\$ 770,00

No estado de progressão da doença, foi considerado que 51% dos pacientes receberiam tratamento ativo e os 49% restantes receberiam melhor cuidado de suporte⁴⁹. Dos pacientes recebendo tratamento ativo, 100% dos pacientes receberiam tratamento com docetaxel. **O custo mensal de tratamento foi considerado equivalente ao valor da APAC para câncer de pulmão de células não pequenas avançado, obtido do SIGTAP (R\$1.100,00 por mês)⁴⁸**. Convertendo este valor para ciclos de 21 dias foi considerado um custo de tratamento da progressão por ciclo de R\$770,00

Tabela 10. Recursos considerados para melhor cuidado de suporte

<i>Recursos</i>	<i>% pacientes</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Duração do tratamento</i>	<i>Custo/ unidade</i>	<i>Custo total por item</i>
Morfina	50%	10 mg 4x ao dia	21 dias	R\$0,0084	R\$3,51
Paracetamol	50%	750 mg 4x ao dia	21 dias	R\$0,00004	R\$1,15
Codeína	50%	30 mg 4x ao dia	21 dias	R\$0,0156	R\$19,60
Hospitalização por cuidados prolongados	63%	1 hospitalização	Duração da AIH	R\$1.231,45	R\$775,81
Transfusão sanguínea	7%	1 transfusão	3 dias	R\$91,11	R\$19,13
Total					R\$819,21

Os eventos adversos incluídos na análise (abaixo) foram obtidos do estudo de Mok⁴⁵ para gefitinibe e do estudo de Schiller 2002⁴³ para os protocolos de quimioterapia.

Tabela 12. Taxas de eventos adversos incluídos na análise

<i>Evento adverso</i>	<i>Gefitinibe</i>	<i>Cisplatina + Docetaxel</i>	<i>Cisplatina + Vinorelbina</i>	<i>Cisplatina + Gencitabina</i>	<i>Carboplatina + Paclitaxel</i>
Anemia	2,0%	16,6%	18,9%	32,7%	7,5%
Anorexia	1,5%	0,0%	4,2%	0,0%	0,0%
Diarreia	4,1%	11,3%	2,6%	3,7%	1,6%
Dor	0,0%	0,0%	9,7%	0,0%	0,0%
Infecção	0,0%	8,9%	7,8%	7,1%	6,7%
Náusea	0,0%	26,4%	15,7%	38,6%	9,3%
Neutropenia febril	0,0%	11,9%	0,0%	3,9%	5,1%
Rash	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trombocitopenia	0,0%	0,0%	3,9%	0,0%	0,0%
Vômito	0,0%	24,4%	14,5%	45,7%	7,3%

O padrão de tratamento de eventos adversos foi obtido com base na opinião de especialistas. Os custos de medicamentos, procedimentos e hospitalizações foram obtidos através do Banco de Preços em Saúde⁵⁰, SIGTAP⁴⁸ e DATASUS⁵¹ respectivamente (abaixo).

Tabela 13. Custos dos eventos adversos incluídos na análise

Eventos adversos	Custo por evento
Anemia	R\$ 476,40
Anorexia	R\$ 5,65
Diarreia	R\$ 121,17
Dor	R\$ 5,51
Infecção	R\$ 311,79
Náusea	R\$ 21,40
Neutropenia febril	R\$ 437,33
Rash	R\$ 114,37
Trombocitopenia	R\$ 50,68
Vômito	R\$ 173,37

Os resultados absolutos de custos e desfechos dos protocolos de tratamento comparados, cujos valores de referência foram os publicados no Diário Oficial da União, estão apresentados abaixo.

Tabela 14. Resultados absolutos de custos e desfechos no horizonte de tempo de 5 anos (Cenário Diário Oficial)

Desfechos absolutos	Gefitinibe	Cisplatina + Docetaxel	Cisplatina + Vinorelbina	Cisplatina + Gencitabina	Carboplatina + Paclitaxel
Custos					
Medicamentos	R\$24.350	R\$827	R\$659	R\$1.516	R\$975
Eventos adversos	R\$19	R\$220	R\$149	R\$287	R\$96
Progressão	R\$13.905	R\$17.995	R\$17.995	R\$17.995	R\$17.995
Monitoramento	R\$3.750	R\$3.290	R\$3.290	R\$3.290	R\$3.290
Custo Total	R\$42.024	R\$22.333	R\$22.093	R\$23.088	R\$22.356
Desfechos					
Anos de vida livres de progressão	0,922	0,595	0,595	0,595	0,595

Os resultados incrementais, considerando a comparação do gefitinibe com os demais protocolos de quimioterapia, estão descritos

abaixo.

Tabela 15. Resultados incrementais de custos e desfechos no horizonte de tempo de 5 anos (Cenário Diário Oficial)

Desfechos incrementais	Gefitinibe vs. Cisplatina + Docetaxel	Gefitinibe vs. Cisplatina + Vinorelbina	Gefitinibe vs. Cisplatina + Gencitabina	Gefitinibe vs. Carboplatina + Paclitaxel
Custos	R\$19.691	R\$19.930	R\$18.935	R\$19.668
Anos de vida livres de progressão	0,327	0,327	0,327	0,327
RCEI (Custo adicional por ano de vida livre de progressão salvo)	R\$60.209	R\$60.941	R\$57.898	R\$60.139

Os resultados absolutos de custos e desfechos dos protocolos de tratamento comparados, cujos valores de referência foram os valores de APAC atualmente reembolsada para tratamento do CPCNP avançado, estão apresentados abaixo.

Tabela 16. Resultados absolutos de custos e desfechos no horizonte de tempo de 5 anos (Cenário APAC)

Desfechos absolutos	Gefitinibe	Cisplatina + Docetaxel	Cisplatina + Vinorelbina	Cisplatina + Gencitabina	Carboplatina + Paclitaxel
Custos					
Medicamentos	R\$24.350	R\$3.129	R\$3.129	R\$3.129	R\$3.129
Eventos adversos	R\$19	R\$220	R\$149	R\$287	R\$96
Progressão	R\$13.905	R\$17.995	R\$17.995	R\$17.995	R\$17.995
Monitoramento	R\$3.750	R\$3.290	R\$3.290	R\$3.290	R\$3.290
Custo Total	R\$42.024	R\$24.634	R\$24.563	R\$24.701	R\$24.510
Desfechos					
Anos de vida livres de progressão	0,922	0,595	0,595	0,595	0,595

Os resultados incrementais, considerando a comparação do gefitinibe com os demais protocolos de quimioterapia (cenário APAC), estão descritos abaixo.

Tabela 17. Resultados incrementais de custos e desfechos no horizonte de tempo de 5 anos (Cenário APAC)

Desfechos incrementais	Gefitinibe vs. Cisplatina + Docetaxel	Gefitinibe vs. Cisplatina + Vinorelbina	Gefitinibe vs. Cisplatina + Gencitabina	Gefitinibe vs. Carboplatina + Paclitaxel
Custos	R\$17.389	R\$17.461	R\$17.323	R\$17.514
Anos de vida livres de progressão	0,327	0,327	0,327	0,327
RCEI (Custo adicional por ano de vida livre de progressão salvo)	R\$53.171	R\$53.390	R\$52.969	R\$53.552

Na análise de sensibilidade probabilística, para as taxas de eventos adversos foram atribuídas distribuições de probabilidade Beta, e para os parâmetros de custos e *hazard ratios* da comparação de gefitinibe versus quimioterapias foram atribuídas distribuições de probabilidade Gama.

Na comparação de gefitinibe com cisplatina associada à docetaxel, cisplatina associada à vinorelbina, cisplatina associada à gencitabina e com carboplatina associada à paclitaxel, o demandante refere que 100% dos resultados em todos os casos permaneceram no quadrante 1, representando resultados com uma **efetividade incremental positiva (gefitinibe possui maior benefício comparado aos protocolos de quimioterapia) e um custo incremental positivo (gefitinibe possui um custo superior em relação aos outros comparadores)**.

Comentários

O estudo empregado como referência para quimioterapia (Schiller 2002)⁴³ teve como objetivo comparar sobrevida global dos pacientes com CPCNP entre os seguintes regimes de QT: cisplatina e gencitabina, cisplatina e docetaxel, carboplatina e paclitaxel, e cisplatina e paclitaxel. No entanto, as combinações de medicamentos apresentadas pelo demandante no modelo foram cisplatina e gencitabina, cisplatina e docetaxel, carboplatina e paclitaxel, e *cisplatina associada à vinorelbina*. Seria importante identificar o motivo da substituição, principalmente considerando a diferença de custos das duas combinações divergentes.

Os eventos adversos constituem variáveis fundamentais para estruturação do modelo. Para estimativa no grupo QT (Schiller et al., 2002)⁴³, a amostra de pacientes apresentava perfil clínico e demográfico diferentes do estudo IPASS (Mok et al., 2009)⁴⁵ (gefitinibe).

No estudo QT (Schiller et al., 2002)⁴³, 40% eram mulheres, 87% tinham estadiamento IV, não havia referência ao tabagismo nem classificação histológica dos tumores. Por outro lado, no

estudo IPASS (Mok et al., 2009)⁴⁵ (gefitinibe), 80% eram mulheres, 94% eram não fumantes, 95% apresentavam adenocarcinoma e 75% tinham estadiamento IV.

Além disso, no estudo de Schiller, os eventos adversos são descritos inclusive para pacientes inelegíveis. Não foi apresentada referência para estimativa de eventos adversos na combinação *cisplatina associada à vinorelbina*.

As diversidades de características apresentadas acima poderiam interferir na incidência e também na gravidade dos eventos adversos.

Abaixo, tabela dos eventos adversos apresentados pelo demandante, com referência aos estudos IPASS (Mok et al., 2009)⁴⁵ (gefitinibe) e Schiller e col.⁴³ (QT). Dados divergentes entre a tabela abaixo e as referências foram salientados nas tabelas dos estudos, sequencialmente.

Tabela 12. Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Gefitinibe	Cisplatina + Docetaxel	Cisplatina + Vinorelbina	Cisplatina + Gencitabina	Carboplatina + Paclitaxel
Anemia	2,0%	16,6%	18,9%	32,7%	7,5%
Anorexia	1,5%	0,0%	4,2%	0,0%	0,0%
Diarreia	4,1%	11,3%	2,6%	3,7%	1,6%
Dor	0,0%	0,0%	9,7%	0,0%	0,0%
Infecção	0,0%	8,9%	7,8%	7,1%	6,7%
Náusea	0,0%	26,4%	15,7%	38,6%	9,3%
Neutropenia febril	0,0%	11,9%	0,0%	3,9%	5,1%
Rash	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Trombocitopenia	0,0%	0,0%	3,9%	0,0%	0,0%
Vômito	0,0%	24,4%	14,5%	45,7%	7,3%

Para o desfecho de mortalidade, o demandante refere que no caso base da análise foram utilizados os valores médios dos *hazard ratios*, não estando claro de qual referência os valores médios foram calculados.

Em relação à duração do tratamento com gefitinibe nos estudos, a variação foi significativa (mediana de 308 dias (mín. 14, máx. 1219; Maemondo et al.); e 165 dias (mín. 22, máx. 1100; Mitsudami et al.). Da mesma forma as taxas de descontinuação, baseadas nestes cálculos.

O demandante refere que *no estado de progressão da doença, considerou-se que 51% dos pacientes receberiam tratamento ativo e os 49% restantes receberiam melhor cuidado de suporte*. A referência apresentada (Piha et al., 2011)⁴⁹ não permite esclarecimento da origem dessa premissa.

Faltam discriminação e detalhamento dos recursos utilizados no tratamento dos efeitos adversos. São apresentados somente valores de custos, baseado em painel de especialistas. Da mesma forma, não há descrição de como foram estimados os recursos para o melhor cuidado de suporte. A tabela referente aos custos destes recursos não apresenta de modo claro como os cálculos foram realizados.

Na mesma linha, considerar também o emprego de outro agente quimioterápico com custo diverso do docetaxel.

Para todas as observações acima, seria conveniente empregar-se análise de sensibilidade para verificar a robustez dos resultados.

Na descrição dos recursos utilizados, em nenhum momento o custo para realização dos exames para a fundamental caracterização da mutação EGFR foi apresentado. Este procedimento é crucial não somente para a resposta ao gefitinibe, mas para evitar-se efeitos deletérios em pacientes com mutação EGFR negativa⁴⁵

Seria ilustrativo apresentar os resultados da análise de sensibilidade probabilística graficamente também com os resultados do cenário APAC, para completar a interpretação. Curvas de aceitação (custo-efetividade) entre os programas seriam convenientes para melhor visualização e análise das comparações.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário:

O demandante empregou dados do INCA, para estimar novos casos de câncer de pulmão no Brasil⁴. Considerou que 74,9% seriam cobertos pelo Sistema Único de Saúde, excluindo-se os pacientes com cobertura pelo Sistema Suplementar de Saúde. Estimou-se em 85% os casos de câncer de pulmão células não pequenas e que, destes, 61% seriam metastáticos (54% dos casos metastáticos ao diagnóstico e 7% desenvolvendo metástase durante o primeiro ano após o diagnóstico⁵³. Estimou que dentre os pacientes com câncer de pulmão células não pequenas metastático 50% apresentem histologia não escamosa⁵⁴ e 14,8% apresentem mutação do EGFR⁵⁵. Os dados estimados para a análise estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 18. População elegível ao tratamento com gefitinibe

População Elegível	Parâmetros	2013	2014	2015	2016	2017
População Brasileira Projetada - Homens	-----	97.021.248	97.690.456	98.330.018	98.944.065	99.535.649
População Brasileira Projetada - Mulheres	-----	101.022.072	101.801.977	102.551.667	103.274.996	103.974.773
Incidência em homens	-----	0,00018	0,00018	0,00018	0,00018	0,00018
Indidência em mulheres	-----	0,00010	0,00010	0,00010	0,00010	0,00010
Casos incidentes de câncer de pulmão	-----	27.566	27.764	27.955	28.137	28.314
% de pacientes exclusivamente atendidos pelo SUS	74,9%	20.647	20.796	20.938	21.075	21.207
% Câncer de pulmão não pequenas células	85%	17.550	17.676	17.797	17.914	18.026
% Câncer de pulmão metastático	61%	10.705	10.783	10.856	10.927	10.996
% Casos de histologia não escamosa	50%	5.353	5.391	5.428	5.464	5.498
% Pacientes com mutação EGFR elegíveis ao tratamento	14,8%	792	798	803	809	814

O demandante apresentou custo de tratamento com gefitinibe a cada mês de R\$ 2.493,10⁴⁷ equivalente ao preço máximo de venda ao governo com 18% de ICMS da apresentação com 30 comprimidos de 250 mg cada, resultando num custo incremental de R\$ 1.393,10 em relação ao valor atualmente reembolsado por mês de tratamento para o câncer de pulmão não pequenas células avançado.

Considerando-se que os pacientes receberiam o tratamento com gefitinibe por um período esperado de 7,55 meses, o custo adicional associado ao uso de gefitinibe para cada paciente tratado seria de R\$ 10.517,91. Ao considerar o custo incremental por paciente e o número de pacientes elegíveis ao tratamento com gefitinibe por ano, espera-se um impacto orçamentário de R\$ 8,3 milhões para incorporação do gefitinibe ao Sistema Único de Saúde em 2013 e um impacto total de R\$ 42,2 milhões em 5 anos. Os dados utilizados para os cálculos realizados estão detalhados na Tabela 19 e Tabela 20 abaixo.

Tabela 19. Custo adicional por paciente com a incorporação de gefitinibe

Parâmetros	Valor	Fonte
Custo mensal de tratamento com gefitinibe	R\$ 2.493,10	PMVG ICMS 18%
Valor atual da APAC para CPNPC avançado	R\$1.100,00	SIGTAP 2012
Custo adicional mensal associado ao uso de gefitinibe	R\$ 1.393,10	Calculado
Tempo esperado de tratamento em meses	7,55	Maemondo ²³ e Mitsudomi ²⁴
Custo adicional médio por paciente	R\$ 10.517,91	Calculado

Tabela 20. Impacto orçamentário projetado com a incorporação de gefitinibe ao SUS

Ano	2013	2014	2015	2016	2017
Número de pacientes elegíveis	792	798	803	809	814
Impacto orçamentário esperado com a incorporação de gefitinibe	R\$8.330.181	R\$8.393.288	R\$8.445.878	R\$8.508.985	R\$8.561.575

Comentários

Não há detalhamento sobre estimativa de emprego de gefitinibe e distribuição por sexo e história de tabagismo (amostra potencialmente beneficiada com o tratamento, segundo a literatura científica disponível).

Não foram descritos os custos com infraestrutura para realizar os exames que identificariam com acurácia mínima a presença de mutação EGFR. Da mesma forma não foram incluídos os custos desses exames e número de pacientes que deveriam ser submetidos a ele para obter-se a população elegível ao gefitinibe. Consequentemente os custos podem estar subestimados.

Em relação à duração do tratamento com gefitinibe nos estudos, a variação foi significativa, mediana de 308 dias (mín. 14, máx. 1219)³⁹; e 165 dias (mín. 22, máx. 1100)⁴⁰. Seria conveniente considerar essa variação na apresentação do impacto orçamentário. Para a estimativa do impacto orçamentário, seria conveniente apresentar os valores do cenário *Diário Oficial* para combinação de QT.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A efetividade dos estudos comparando gefitinibe com quimioterapia baseou-se principalmente em sobrevida livre de progressão da doença, com HR em torno de 0.43 (0.32, 0.58 ; $P < 0.001$) (Wang, 2012) para o subgrupo EGFR mutante.

Os estudos apresentaram delineamento *open label*, limitando a interpretação dos resultados. Além disso, as amostras eram basicamente de pacientes orientais, ao quais apresentam maiores taxas de prevalência de CPCNP EGFR+, com cerca de 40% dos casos. Os melhores resultados apareceram nos subgrupos selecionados de não fumantes, mulheres, com adenocarcinoma, sem tratamento quimioterápico prévio e EGFR mutante. A generalização dos resultados para população brasileira torna-se questionável.

Reconhecendo-se que a sobrevida livre de progressão de CPCNP é um desfecho relevante, no entanto o acréscimo foi aproximadamente de 4 meses. Mesmo considerando as limitações de delineamento dos estudos descritas acima, ainda não há indicação de superioridade do gefitinibe em relação ao aumento de sobrevida global em relação às outras modalidades de quimioterapia. Os resultados devem ser interpretados neste contexto, sempre focando o melhor emprego dos recursos disponíveis.

O modelo empregado na análise de custo-efetividade apresenta estimativas de parâmetros e concepção estrutural que limitam a análise e interpretação de seus resultados (conforme comentários acima). Não foi mencionado pelo demandante, em nenhuma seção da submissão, a metodologia consensual para identificação da mutação EGFR. Adicionalmente, não foram descritos custos envolvidos no processo de identificação dessas mutações.

Novos dados têm surgido após o emprego de gefitinibe, já sendo descritos casos de resistência à droga, provavelmente secundária à mutação EGFR T790M. Em consequência, novos tratamentos estão sendo desenvolvidos e podem representar alternativas para a terapia de CPCNP. Poderiam em breve ser empregados em análises de custo-efetividade para ampliar-se as alternativas de comparação e tomada de decisão com maior consistência⁵⁶⁻⁶⁰.

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.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/04/2013 e 08/05/2013. Foram recebidas 49 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 62, que tratou da demanda sobre a incorporação do gefitinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As 49 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Estudos enviados	<p>Pacientes portadores de câncer de pulmão de células não pequenas com mutação documentada do EGFR apresentam importante ganho de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida com o uso do gefitinibe como terapia de 1a linha, em comparação com a quimioterapia padrão.</p>	<p>Em geral, os estudos anexados na consulta pública já estavam incluídos no relatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mok et al., 2009 (IPASS)⁴⁵ – Maemondo et al., 2010³⁹ – Mitsudomi et al., 2010⁴⁰ – Ku et al., 2011³¹: estudo incluído entre as referências do relatório, porém não descrito. Trata-se de uma meta-análise de 4 estudos que compararam gefitinibe com quimioterapia padrão citotóxica. Resultados: gefitinibe foi associado com menor toxicidade (neutropenia grau>3, OR=0,01 (p < 10⁻¹⁵)) e melhor qualidade de vida que a QT (OR=1,34, p=0,01). Gefitinibe também apresentou maior taxa de resposta (72% vs 38%, OR 4,04 IC95% 2,90-5,61, p < 10⁻¹⁵), bem como melhora da sobrevida livre de progressão (HR 0,45 IC95% 0,38–0,55, p < 10⁻¹⁶). A sobrevida global não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (p = 0,35). <p>Não se enquadravam nos critérios de inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mok et al., 2013⁶¹: revisão narrativa – Mitsudomi et al., 2006⁶²: revisão narrativa que discute a epidemiologia molecular das mutações de EGFR em relação à eficácia dos medicamentos EGFR-TKI. – Peters et al., 2012⁶³: guideline internacional (ESMO) <p>Tratavam do erlotinibe, outro medicamento da classe dos inibidores da EGFR-TK:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rosell et al., 2012⁶⁴ (EURTAC) <p>Uma das contribuições cita uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) com meta-análise para avaliar eficácia de gefitinibe em pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia (QT) com câncer avançado de pulmão tipo células não pequenas. Neste caso, não foi enviado nenhum estudo, mas provavelmente trata-se da meta-análise de Ku e col.³¹.</p>

<p>Equivalência entre os medicamentos inibidores da EGFR tirosina-quinase</p>	<p>Estas medicações (EGFR-TKI) têm mecanismo de ação muito semelhante e são consideradas na comunidade científica-oncológica como equivalentes.</p>	
<p>Comentários sobre a DDT do Ministério da Saúde</p>	<p>“Como a história clínica, a evolução da doença e a sensibilidade aos tratamentos diferenciam imensamente estes casos de câncer de pulmão daqueles sem as mutações ativadoras de EGFR, hoje em dia a comunidade científica classifica o câncer de pulmão não mais apenas em células não pequenas ou células pequenas, mas em câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR, com mutação EML4-ALK, com mutação de ROS, ou alternativamente, câncer de pulmão células não pequenas sem estas mutações. (...) A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sa/s/2012/prt0600_26_06_2012.html), publicada pelo MS em meados de 2012, já estaria obsoleta pelo simples fato de não contemplar esta classificação tão determinante da seleção ideal de tratamento, atendo-se à forma antiga de classificação apenas entre câncer de pulmão de células pequenas ou não-pequenas.</p> <p>DDT escrita e publicada pelo próprio MS reconhece o benefício dos EGFR-TKIs no tratamento de populações com mutação ativadora de EGFR.</p>	
<p>Mutações ativadoras</p>	<p>O critério hoje utilizado para a seleção do uso de gefitinibe é a presença de mutação do EGFR independente de sexo, idade, etnia ou história de tabagismo. Mesmo que os estudos tenham sido conduzidos em asiáticos, é a biologia molecular que determina a resposta.</p>	
<p>Utilização em idosos Instituição de ensino</p>	<p>“Gefitinibe tem sido usado em pacientes idosos que não suportariam a quimioterapia "clássica". A tolerância é boa com para-efeitos contornáveis. A resposta terapêutica, aparentemente, não é muito superior, mas o tempo livre de progressão se dá com melhor qualidade de sobrevida”.</p>	
<p>Conveniência do uso oral</p>	<p>Medicação de uso oral, liberando espaço nos centros de quimioterapia para outras infusões. Apresenta boa tolerância e baixa toxicidade/risco, menor que os tratamentos quimioterápicos infusionais.</p>	
<p>Resultados de sobrevida livre de progressão</p>	<p>"A sobrevida livre de progressão exibiu em alguns estudos diferença significativa entre os grupos, mas de pequena magnitude": Praticamente todos os estudos mostraram</p>	<p>Quando o relatório da CONITEC se refere a resultados de “pequena magnitude” estes estão relacionadas à diferença absoluta entre os resultados de sobrevida livre de</p>

	<p>este benefício. A magnitude é grande e poucas vezes vista em tratamentos para a mesma doença, ou mesmo outras neoplasias. Os valores de HR estão entre 0,16 e 0,48, sempre com significância estatística”.</p>	<p>progressão entre os grupos do gefitinibe e da quimioterapia padrão:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mok et al.: 5,7 vs 5,8 meses (para todos os pacientes, HR 0,74, IC95% 0,65-0,85); para os EGFR+ HR 0,48 (IC95% 0,36-0,64). – Maemondo et al.: 10,8 vs 5,4 meses (HR 0,30; IC95% 0,22-0,41, p<0,001) – Mitsudomi et al.: 9,2 vs 6,3 meses (HR 0,49; IC95% 0,34-0,71, p< 0,0001) <p>Porém, depois das contribuições da consulta pública, os resultados foram reanalisados, perante suas diferenças relativas (HR) e não só absolutas, e considerando-se a ausência de modificação de preço da APAC relativa a tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado, os medicamentos EGRF-TKI foram recomendados como uma opção de tratamento.</p>
<p>Estudos randomizados considerados</p>	<p>O benefício do uso de TKIs em pacientes com mutação de EGFR foi demonstrado em pelo menos 7 estudos de fase III randomizados</p>	<p>Gefitinibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mok et al., 2009 (IPASS) – Maemondo et al., 2010 – Mitsudomi et al., 2010 – Lee et al., 2009 (first-SIGNAL) – resumo de congresso <p>Erlotinibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – EURTAC – OPTIMAL
<p>Porcentagem da população de pacientes portadores de câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR</p>	<p>Neste relatório, a Comissão estima em 14,8% (p.22) a porcentagem da população de pacientes portadores de câncer de pulmão cujos tumores albergam mutação ativadora de EGFR no Brasil. Trata-se de uma estimativa ERRADA e SUB-ESTIMADA, a qual tem impacto em TODA a análise farmacoeconômica deste relatório. (...) Dados de nosso grupo, referentes a pacientes portadores de adenocarcinoma pulmonar metastático sob seguimento no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em 144 genotipagens do gene EGFR (obtidas por sequenciamento direto – método de Sanger) indicam prevalência de mutações ativadoras em 29,2% dos pacientes (42 em 144 amostras). Outra publicação contendo dados nacionais, pelo grupo do Prof. Carlos E. Bacchi, relata prevalência semelhante (30,4%) ou 63 casos em 207 amostras testadas. Logo, o número</p>	

	estimado de pacientes com CPCNP e portadores das mutações do EGFR será por volta de 3 vezes maior.	
Profissional de saúde	“O raciocínio que deveria ser tentado pela saúde pública é tentar disponibilizar a droga a um custo menor, como já acontece com outras drogas já usadas no SUS”.	A deliberação do plenário da CONITEC ficou vinculada à manutenção do valor da APAC para tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado, a qual reembolsa R\$ 1.100,00 por procedimento.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Após análise das contribuições da consulta pública, considerando os resultados dos estudos incluídos, perante suas diferenças relativas (HR) e não só absolutas, considerando que o benefício de acréscimo de 3 meses de sobrevida livre de progressão para pacientes com CPCNP, condição de alta mortalidade e baixa sobrevida, pode ser clinicamente relevante, e considerando-se a ausência de modificação de preço da APAC relativa a tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não pequenas avançado, os medicamentos EGFR-TKI foram recomendados como uma opção de tratamento.

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.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 54/2013.

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

do modelo de financiamento da quimioterapia
no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

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 do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 218, de 8 de novembro de 2013, pág. 43

9. REFERÊNCIAS

- 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Atlas de Mortalidade por Câncer. Instituto Nacional de Câncer 2012.
- 2 - Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- 3 - Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
- 4 - Vansteenkiste J, Doooms C, De Leyn P. Early stage non-small-cell lung cancer: challenges in staging and adjuvant treatment: evidence-based staging. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii189-95
- 5 - Darling GE, Dickie AJ, Malthaner RA, Kennedy EB, Tey R. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2011 Dec;18(6):e304-10
- 6 - Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85.
- 7 - Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):55-63.
- 8 - Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):178S-201S.
- 9 - Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2553-62.
- 10 - Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008 Dec;86(6):2008-16; discussion 16-8.
- 11 - Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 May 1;83(1):348-53.
- 12 - Zhang J, Yang F, Li B, Li H, Liu J, Huang W, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011 Nov 15;81(4):e305-16.
- 13 - Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1149-56.
- 14 - O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(6):CD002140.
- 15 - Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
- 16 - Stuschke M, Pottgen C. Chemotherapy: Effectiveness of adjuvant chemotherapy for resected NSCLC. *Nature reviews*. 2010 Nov;7(11):613-4.

- 17 - Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1267-77.
- 18 - Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(3):CD006157.
- 19 - Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1929-37.
- 20 - Bakir M, Fraser S, Routledge T, Scarci M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Sep;13(3):303-10.
- 21 - Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Dec;57(6):686-91.
- 22 - Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007 Sep;2(9):845-53.
- 23 - NSCLCCG. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(5):CD007309.
- 24 - NCCLCCG. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4617-25.
- 25 - Pat K, Dooms C, Vansteenkiste J. Systematic review of symptom control and quality of life in studies on chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how CONSORTed are the data? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008 Oct;62(1):126-38.
- 26 - Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4):CD004569.
- 27 - Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):260-74.
- 28 - Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. 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. *International journal of cancer*. 2011 Dec 13.
- 29 - Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clinical lung cancer*. 2011 Mar;13(2):107-14.
- 30 - Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2011 Oct 22.
- 31 - Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011 Dec;74(3):469-73.
- 32 - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V.3.2011). 2011 [cited 2011 21.07]; Available from: www.nccn.org.

- 33 - UpToDate. Targeted agents in the initial systemic treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2011 [cited 2011 21.07.]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/targeted-agents-in-the-initial-systemic-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&selectedTitle=7~150#H14.
- 34- SEOM clinical guidelines for the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: an updated edition. Trigo JM, Garrido P, Felip E, et al. Clin Transl Oncol. 2010; 12:735-741.
- 35 - Jett JR, Schild SE, RL, Kesler KA; American college of chest physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage iiib: accp evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). chest. 2007 sep;132(3 suppl):266s-276s.
- 36 - Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):277S-289S.
- 37 - Azzoli CG, Baker S Jret al.; American Society of Clinical Oncology.American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2010 Jan;6(1):39-43.
- 38 - Iressa. EMA - European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento. http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
- 39 - Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoabe 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.
- 40- 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.
- 41 - 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.
- 42 - Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive 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.
- 43 - Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
- 44-AstraZeneca. Data on file.
- 45 - Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57.
- 46 - Presidência da República / Casa Civil. Portal da Imprensa Nacional. Disponível em: <http://portal.in.gov.br/>
- 47 - Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>
- 48 - Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Processamento: Julho de 2012.

- 49 - Piha T, Marques M, Paladini L, Teich V. Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe versus protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células metastático, EGFR positivo em primeira linha. *J Bras Econ Saúde* 2011;3(3):250-8.
- 50- Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/publico_interno_item.cfm. Acesso em: Agosto de 2012.
- 51 - Ministério da Saúde. Datasus > Informações de Saúde > Assistência à Saúde > Internações Hospitalares e Produção Ambulatorial. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>. Acesso em: Agosto de 2012.
- 52 - Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf> - acessado 19/07/2012
- 53 - Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site. [database on the Internet] - acessado 19/07/2012.
- 54 - National Cancer Institute. Cancer Topics. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Cellular Classification of NSCLC. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page2>. Acesso em: Novembro de 2012.
- 55 - Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9652):1809-18.
- 56 - Cortot AB, Repellin CE, Shimamura T, Capelletti M, Zejnullahu K, Ercan D, Christensen JG, Wong KK, Gray NS, Jänne PA. Resistance to Irreversible EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors through a Multistep Mechanism Involving the IGF1R Pathway. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73(2):834-43.
- 57 - Philip T. Cagle, MD; Timothy Craig Allen, MD, JD. Lung Cancer Genotype-Based Therapy and Predictive Biomarkers Present and Future. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1482–1491
- 58 - Broggini M, Garassino MC, Damia G. Evaluation of safety and efficacy of tivantinib in the treatment of inoperable or recurrent non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res*. 2013;5:15-20
- 59 - Brzezniak C, Carter CA, Giaccone G. Dacomitinib , a new therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Feb;14(2):247-53.
- 60 - Nuijten M, Heigener DF, Bischoff HG, Chouaid C, Vergnenègre A, de Castro Carpeño J, Aultman R, Walzer S, Siebert U. Effectiveness of bevacizumab- and pemetrexed-cisplatin treatment for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer *Lung Cancer*. 2010 Aug;69 Suppl 1:S4-10.
- 61 - Mok T, Yang JJ, and Lam KC. Treating Patients With EGFR-Sensitizing Mutations: First Line or Second Line—Is There a Difference? *J Clin Oncol* 2013; 31:1081-1088.
- 62 – Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11:190-198.
- 63 – Peters S, Adjei AA, Grideli C, Reck M, Kerr K, Felip, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(S7):vii56-vii64.
- 64 - Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46.