

Nota Técnica 24915

Data de criação: 13/01/2021 10:23:32

Data de conclusão: 13/01/2021 10:28:58

Paciente

Idade:

57 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna do estômago, não especificado.

CID:

C16.9 - Neoplasia maligna do estômago, não especificado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico, resultados de exame anatomopatológico, imunohistoquímico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Ripretinibe

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Ripretinibe 50 mg, 3 comprimidos/dia, por seis meses.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

06 mês(es)

Registro na ANVISA?

Não

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Ripretinibe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Mesilato de imatinibe.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

O medicamento pleiteado não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares disponíveis na lista supracitada.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Ripretinibe

Laboratório:

Deciphera Pharmaceuticals

Marca Comercial:

QINLOCK

Apresentação:

Ripretinibe - Caixa com 90 comprimidos de 50mg

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Ripretinibe

Dose Diária Recomendada:

150mg/dia (3cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

ORÇAMENTO DE IMPORTAÇÃO JUNTADO AO PROCESSO

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Ripretinibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O ripretinibe é um inibidor de largo espectro dos receptores primários e mutados de tirosina quinase (KIT) e do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA), apresentando efeito antiproliferativo e anti-angiogênico (3).

O uso do ripretinibe como quarta linha de tratamento do GIST avançado em pacientes refratários ao tratamento com outros inibidores da tirosina quinase foi avaliado em um único ensaio clínico, pivotal, denominado INVICTUS. Trata-se de um estudo multicêntrico de fase III, duplo cego, controlado por placebo, realizado em 29 centros de 12 países. Foram incluídos 129 pacientes com idade mediana de 64 anos, GIST com lesões mensuráveis e que tivessem mostrado progressão nos dois exames anteriores ao recrutamento, refratários ou intolerantes ao tratamento com imatinibe, sunitinibe e regorafenibe e com ECOG entre 0 e 2. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber ripretinibe 150mg/dia (grupo tratamento, N = 85) ou placebo (grupo controle, N = 44) em ciclos de 28 dias. Pacientes que apresentassem progressão da doença poderiam aumentar sua dose para 150 mg duas vezes ao dia, se estivessem no grupo tratamento, ou migrar para o grupo tratamento se estivessem no grupo controle, abrindo mão do cegamento. Os pacientes foram acompanhados por 15 meses e o desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, calculadao respeitando o cegamento e aferidao por investigadores independentes e cegados. Foi considerada progressão de doença quando identificado aumento de 20% ou mais em uma lesão tumoral ou na soma dos aumentos das diferentes lesões tumorais de um único paciente. A mediana de sobrevida livre de progressão foi estimada em 6,3 meses [IC95% 4,6-6,9] para o grupo tratamento e 1,0 [IC95% 0,9-1,7] para o grupo placebo, com razão de riscos (HR) de 0,15

[IC95% 0,09 - 0,25; P<0,001]. A análise por subgrupo testou idade, gênero, raça, ECOG, país de residência e número de tratamentos prévios. Dentre estes, o único que mostrou razão de riscos não significativa foi o de pacientes cuja raça foi classificada como não branca [HR 0,46 IC95% 0,15-1,42]. Já, ao considerar a resposta objetiva ao tratamento, que incluía resposta parcial (30% ou mais de diminuição no tamanho de uma lesão tumoral ou na soma da diminuição de diferentes lesões) ou completa (desaparecimento das lesões sem aparecimento de novas lesões), não foi observada diferença entre os grupos tratado e placebo (P=0,05), que apresentaram taxa de 9% [IC95% 4-18] e 0% [IC95% 0-8], respectivamente. A sobrevida global considerou a fase cegada e não cegada, mostrando uma mediana de sobrevida de 15,1 meses [IC95% 12,3-15,1] para o grupo tratamento e de 6,6 meses [IC95% 4,1-11,6] para o grupo controle, com razão de riscos calculada em 0.36 [IC95% 0,21-0,62], embora sugestivo de benefício com o uso do ripretinibe este desfecho não pode ser testado estatisticamente, visto ausência de diferença na resposta objetiva ao tratamento entre os grupos. Se estratificados os grupos, a mediana de sobrevida global daqueles que migraram do grupo controle para o grupo tratamento (N = 29) foi de 11,6 meses [IC95% 6,3-15,1], enquanto aquela dos que permaneceram no grupo placebo (n = 15) foi de 1,8 meses [IC95% 0,9-4,9]. Quanto à sua segurança, os eventos adversos mais comuns no grupo tratamento foram alopecia (49%), mialgia (27%), náusea (25%) e fadiga (24%), todos classificados como eventos de grau 1. Dentre os eventos adversos graves, de graus 3 e 4, os mais frequentes foram anemia (7%), aumento dos níveis séricos de lipase (5%) e hipertensão (4%). Três pacientes do grupo tratamento e dois do grupo controle abandonaram o seguimento por terem experienciado eventos adversos ao tratamento (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Os resultados apresentados pelo ripretinibe no tratamento de quarta linha do tumor do estroma gastrointestinal parecem promissores. Entretanto, as evidências que os sustentam são provenientes de um único estudo clínico, pivotal que, apesar de demonstrar benefício em ganho de sobrevida livre de progressão, não demonstrou ganho em sobrevida global, visto a ausência de diferença na resposta objetiva ao tratamento entre os grupos tratado e placebo. Ainda, é importante salientar que se trata de um medicamento que não está aprovado na ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador.

Por fim, o custo do tratamento com ripretinibe está estimado em, aproximadamente, 2,5 milhões de reais, imprimindo uma relação de custo-efetividade muito superior ao limiar de 3 PIB per capita por ano de vida ganho, sugerido pela OMS como valor máximo que um sistema de saúde poderia arcar. Assim, seu importante impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá trazer prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Morgan MD, Chandrajit PR, Duensing A, Keedy VL. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal stromal tumors (GIST) In: Tanabe KK, Maki R, Pappo AS, editors [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 14 de julho de 2020 [citado em 08 de novembro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-classification-clinical-presentation-prognostic-features-and-diagnostic-work-up-of-gastrointestinal-stromal-tumors-gist?search=gist&source=search_result&selectedTitle=1~92&usage_type=default&display_rank=1
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 494 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Diário Oficial da União, 18 de junho de 2014.
3. Villanueva MT. Ripretinib turns off the switch in GIST. Nature Reviews Drug Discovery. Anticancer Drugs, 2019. doi:10.1038/d41573-019-00099-4
4. Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de tumor do estroma gastrointestinal (GIST), estágio II (CD117 e S100 positivo, pT4 pN0 cM0), com início no estômago, confirmado por investigação anatomopatológica e imunohistoquímica, em dezembro de 2010. À época foi submetido à ressecção cirúrgica e tratamento com imatinibe 400mg, que realizou até dezembro de 2013, alcançando controle da doença. Em dezembro de 2015 apresentou recidiva, quando retomou tratamento com imatinibe 800mg, até maio de 2017. Em março de 2018 foi submetido a novo procedimento cirúrgico para retirada de metástases, iniciando tratamento com sunitinibe 50mg/dia por seis meses, em agosto do mesmo ano. O protocolo cirurgia + inibidor de tirosina quinase repetiu-se nos dois anos seguintes, quando fez

uso de regorafenibe 40mg e nilotinibe 200mg, sequencialmente, sem alcançar controle da progressão da doença. Com GIST metastático, em estágio IV, o autor pleiteia tratamento com ripretinibe, um novo inibidor de tirosina quinase, com objetivo de desacelerar a progressão da doença e evitar novas intervenções cirúrgicas.

Os GIST são tumores raros e representam as neoplasias mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal. São tipicamente subepiteliais e compreendem diferentes subtipos molecularmente distintos de sarcomas. Afetam, em 75% dos casos, o estômago e intestino delgado proximal, mas podem ocorrer em qualquer segmento do trato digestivo, como cólon, reto e apêndice. São mais prevalentes naqueles com mais de 40 anos, com idade diagnóstica variando de 58 a 63 anos. Esses tumores correspondem a aproximadamente 1% das neoplasias primárias do trato digestivo. Estima-se que a incidência anual seja de 7-20 casos por milhão de pessoas (1).

Aproximadamente 90% dos GIST são positivos para a expressão do receptor KIT (mutação no gene CD117), alguns subtipos podem sofrer mutações em outros genes. Mutações no gene de outras tirosinoquinases, como o receptor alfa do fator de crescimento derivado das plaquetas (platelet-derived growth factor receptor alpha-PDGFR α), são encontradas em menos de 5% dos GIST CD117 negativos. Em geral, 5% dos GIST não apresentam quinases com mutações detectáveis, sendo chamados GIST de tipo selvagem (wild type) (1,2).

As opções terapêuticas para o GIST em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e utilização de inibidores da tirosinoquinase. A escolha da alternativa terapêutica varia de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os grupos prognósticos (2).