

Nota Técnica 3584

Data de criação: 26/05/2020 16:09:54

Data de conclusão: 26/05/2020 16:11:22

Paciente

Idade:

61 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna da glândula tireóide

CID:

C73 - Neoplasia maligna da glândula tireóide

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

Laudo médico relatando tireoidectomia com diagnóstico de câncer medular de tireoide. Anatomopatológico de linfonodos, realizada em outubro de 2019, evidenciando metástase de câncer pouco diferenciado. Estudo imuno-histoquímico, executado em dezembro de 2019, sugerindo tumor neuroendócrino metastático.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Vandetanibe

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Vandetanibe 100mg, 90 comprimidos. Tomar, via oral, 3 comprimidos ao dia todos os dias (300mg/dia).

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

dia(s)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

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:

Vandetanibe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

N/A

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

Sim, consta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) codificações acerca de "Quimioterapia do carcinoma de tireoide avançado". Contudo, para o tratamento de câncer via Sistema Único de Saúde (SUS) não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Vandetanibe

Laboratório:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

-

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

16.473,24

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Vandetanibe

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Vandetanibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O vandetanibe é um inibidor da enzima tirosina quinase (8). Em tumores, as enzimas tirosina quinase agem estimulando sua proliferação, bem como a formação de novos vasos sanguíneos. Além da ação inibitória nas enzimas tirosina quinase, o vandetanibe inibe rotas de sinalização celular do fator endotelial de crescimento vascular (do inglês, vascular endothelial growth factor receptor ou VEGFR) e do receptor do fator de crescimento epidermal (do inglês, epidermal growth factor receptor ou EGFR) (9). Ambas associadas à formação de novos vasos sanguíneos e à proliferação de células tumorais. Patrocinado pela indústria farmacêutica AstraZeneca, encontramos um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3, internacional, multicêntrico e aberto, que randomizou (2:1) 331 pacientes em dois grupos: 231 recebem 300 mg por dia de vandetanibe e 100 fizeram uso de placebo (3). Os pacientes incluídos foram

diagnosticados com CMT, esporádico ou hereditário, localmente irresssecável ou metastático. Apenas pacientes com boa reserva funcional foram incluídos no estudo (ECOG 0, 1 ou 2). Em acréscimo, os critérios de exclusão foram disfunção cardíaca, hematopoiética, hepática ou renal significativa e administração de quimioterapia e/ou radioterapia nas quatro semanas anteriores à randomização. O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de progressão de doença. Após acompanhamento médio de 24,2 meses, verificou-se que a sobrevida livre de progressão nos pacientes em uso de vandetanibe foi maior quando comparado ao placebo (30,5 vs. 19,3 meses; RR=0,46, IC95% 0,31-0,69; P=0,001). Contudo, não se observou diferença na sobrevida global entre os dois grupos (RR=0,89, CI95% 0,48-1,65). Os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (56% vs. 26%), rash cutâneo (45% vs. 11%), náusea (33% vs. 16%) e hipertensão (32% vs. 5%) (3). Consequentemente, pacientes em uso de vandetanibe interromperam o tratamento (12% vs. 3%) com mais frequência do que o grupo controle. Dada a importante cardiotoxicidade, recomenda-se avaliação cuidadosa dos pacientes, anterior ao início da medicação, para fatores de risco (10). Entre eles, doenças cardíacas prévias, uso de antiarrítmicos, bradicardia e alterações eletrolíticas. De fato, meta-análise de ECRs envolvendo 3.264 pacientes tratados com vandetanibe 300mg ao dia confirmou a taxa elevada de diarreia (RR=1,93, CI95% 1,75-2,14; P=0,001) e de diarreia grave (RR=3,19, CI95% 2,06-4,94; P=0,001) quando comparado ao grupo controle (11). Outros efeitos adversos gastrointestinais também são frequentes entre os pacientes tratados com vandetanibe, como náusea (29%), anorexia (24%), constipação (17%) e vômitos (17%) (12). Ainda, outra meta-análise de ECRs, englobando um total de 2.961 pacientes tratados com vandetanibe 300mg ao dia, confirmou as taxas elevadas de efeitos adversos cutâneos (13): 46,1% exibiram sintomas cutâneos (RR=2,43, IC95% 1,37-4,29; P=0,0002). Uma revisão sistemática buscou estudos acerca da eficácia de vandetanibe no tratamento de MTC metastático (14). Não foram encontrados dados acerca do impacto do vandetanibe na sobrevida global dos pacientes. Frisou-se acerca da escassez de evidência de alto grau embasando o uso de vandetanibe para manejo de pacientes diagnosticados com MTC metastático.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) não considerou o vandetanibe uma alternativa custo efetiva no manejo de CMT avançado (15). Em parecer, consta tratar-se de um medicamento com benefício clínico modesto, cuja eficácia baseia-se no aumento da sobrevida livre de progressão de doença, sem repercussões claras na melhora de sobrevida global ou qualidade de vida. Ademais, a agência destacou a existência de inúmeros efeitos adversos clinicamente relevantes. Nessa linha, o Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, também não recomendou a incorporação de vandetanibe para manejo de CMT avançado e irresssecável (16). Mesmo cientes de que vandetanibe e cabozantinibe são as únicas opções de tratamento sistêmico para CMT avançado ou metastático, a agência britânica entendeu que oferecer cuidados paliativos representa melhor custo-efetividade (17). Destacou-se que o benefício do vandetanibe em atrasar a progressão da doença quando comparado a cuidados paliativos é incerto. Além do custo exceder a disposição de pagamento do Sistema Nacional de Saúde inglês.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Há três principais razões que justificam o presente parecer desfavorável. Primeiramente, o benefício do uso de vandetanibe em desfechos clinicamente relevantes, como sobrevida global e qualidade de vida, é incerto. Ademais, pacientes manejados com vandetanibe exibiram efeitos adversos clinicamente relevantes. Por fim, o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável. Apesar de não haver estudos econômicos para a realidade brasileira, países de alta renda não o consideraram uma alternativa custo-efetiva. Portanto, é razoável inferir que o mesmo ocorra no Brasil, um país de renda média.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Kato H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015;3(1):1045.
2. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 8(7):667-700.
3. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
5. CONITEC. Vandetanibe para o tratamento do câncer medular da tireoide. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_042_Vandetanibe_CancerTireoide_Medular.pdf
6. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64–71.
7. CONITEC. Perguntas e respostas: Vandetanibe para câncer medular da tireoide. [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas>
8. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res*.

2002;62(24):7284–90.

9. Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):7–16.
10. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, ... & Locati LD. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2017;31(3): 349-361.
11. Huo Z, Yu S, Hong S, Cao X, Xiu L, Liao Z, et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of diarrhea associated with vandetanib treatment in carcinoma patients. *OncoTargets Ther*. 2016;9:3621.
12. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Evaluating vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: patient-reported outcomes. *Cancer Manag Res*. 2019;11:7893.
13. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1125–33.
14. Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovanella L. Efficacy of vandetanib in treating locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma according to RECIST criteria: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2018;9:224.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Caprelsa for Medullary Thyroid Cancer [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.cadth.ca/caprelsa-medullary-thyroid-cancer-details>
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vandetanib for treating medullary thyroid cancer [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta550/resources/vandetanib-for-treating-medullary-thyroid-cancer-pdf-82607015154373>
17. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, Kaltenthaler E, Wong R, Wadsley J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2019;23(8):1–144.
18. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013.

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudos que informam diagnóstico de Neoplasia Maligna de Tireoide metastática (câncer medular). Realizou procedimento cirúrgico para a retirada da tireoide

(tireoidectomia total) e análise de linfonodos comprometidos, sugerindo disseminação da doença. No seguimento pós-operatório, exames evidenciaram doença avançada com metástases em região mediastinal, órbitas, adrenal direita e em vértebras, sem possibilidades de intervenção cirúrgica. Fez uso ainda de quimioterapia convencional. Trata-se de um câncer medular da tireoide metastático em progressão com paciente internado para manejo de dor neuropática de difícil controle. Dentre as neoplasias endócrinas, o câncer de tireoide é o mais comum no mundo (1). Pode ser subdividido em três subtipos principais: o câncer diferenciado da tireoide, câncer medular da tireoide (CMT) e câncer indiferenciado (anaplásico) da tireoide (2). O CMT é um subtipo raro, que representa cerca de 5% dos cânceres de tireoide (3). No Rio Grande do Sul, em 2020, estima-se a incidência entre 1,54 e 1,92 novos casos a cada 100 mil homens (4). Em geral, o CMT apresenta uma trajetória indolente marcada pelo diagnóstico tardio, entre a quinta e sexta década de vida (5). Metástases linfonodais são detectadas em 50% e metástases à distância em 20% dos casos. Pacientes com CMT metastático apresentam taxa de sobrevida de 25% em cinco anos. Diante especificamente de metástases ósseas, o prognóstico é mais reservado, com sobrevida pós-metástase de $5,3 \pm 1,3$ anos. As opções terapêuticas para CMT avançado e irressecável são escassas e baseiam-se no uso de quimioterapia sistêmica (6). Entre os agentes quimioterápicos, destacam-se os inibidores da enzima tirosina quinase (como vandetanibe e cabozantinibe).