

Nota Técnica 3596

Data de criação: 27/05/2020 11:26:45

Data de conclusão: 27/05/2020 11:27:41

Paciente

Idade:

72 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Paraí/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Diagnóstico

Diagnóstico:

Adenocarcinoma de pulmão com estágio clínico IV com metástase óssea

CID:

C34.9 - Neoplasia maligna dos brônquios ou pulmões, não especificado

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

Biópsia transbrônquica, tomografia computadorizada de tórax e de abdômen, cintilografia óssea.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Ramucirumabe

Via de administração:

ENDOVENOSO

Posologia:

Docetaxel, 75 mg/m² EV associado a Ramucirumabe 10 mg/kg EV, a cada 21 dias por tempo

indeterminado. Embora uso conjunto, autora pleiteia apenas o ramucirumabe apenas.

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?

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Ramucirumabe

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Sim, as alternativas de docetaxel e gencitabina estão disponíveis no SUS. Cabe a ressalva de que, tendo em vista que a maioria dos medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS, sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador do SUS é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

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

Ver item anterior.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Ramucirumabe

Laboratório:

-

Marca Comercial:

-

Apresentação:

500 MG SOL INJ CT FA VD INC X 50 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

13.727,36

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Ramucirumabe

Dose Diária Recomendada:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Ramucirumabe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Ramucirumabe é um anticorpo monoclonal humano que se conecta ao receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (EGFR 2) (5, 6). A formação de novos vasos sanguíneos é de suma importância para permitir o rápido crescimento tumoral. Dessa forma, espera-se que, ao bloquear fatores associados à criação de novos vasos sanguíneos, o ramucirumabe limite o crescimento tumoral.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, internacional, multicêntrico, controlado por placebo de fase 3 (chamado REVEL) avaliou pacientes com CPCNPC que progrediram após o uso de quimioterapia de primeira linha à base de cisplatina (7). Pacientes previamente tratados com inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR foram excluídos do estudo, bem como pacientes com tumores comprometendo grandes vasos sanguíneos, com doença hipertensiva mal controlada, com evento tromboembólico nos seis meses anteriores e com

história de sangramento intestinal nos três meses anteriores. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 em dois grupos: docetaxel+ramucirumabe (n=628) e docetaxel (n=625) em monoterapia em ciclos de 21 dias. Os pacientes receberam tratamento até progressão da doença, efeitos adversos inaceitáveis ou óbito. O desfecho primário foi sobrevida global, enquanto que desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão de doença e qualidade de vida. A sobrevida global média foi superior no grupo em uso da combinação docetaxel+ramucirumabe do que docetaxel em monoterapia (10,5 vs. 9,1 meses; RR=0,86, IC95% 0,75-0,98; P=0,023). É importante constar que a diferença estatisticamente significativa não se mantém quando avaliados exclusivamente pacientes que não responderam à primeira linha de quimioterapia com cisplatina (8,3 vs. 6,3 meses; RR=0,86, IC95% 0,68-1,08). Em acréscimo, a sobrevida livre de progressão de doença foi superior nos pacientes tratados com a combinação docetaxel+ramucirumabe quando comparado à docetaxel em monoterapia (4,5 vs. 3,0 meses; RR=0,76, IC95% 0,68-0,86; P<0,001). Um terço dos pacientes em uso de docetaxel+ramucirumabe apresentaram efeitos adversos relevantes, exigindo adaptação da dose (33% vs. 23%). Os efeitos adversos mais comumente responsáveis por ajuste de dose foram neutropenia (12% vs. 9%), fadiga (9% vs. 6%) e neutropenia febril (7% vs. 5%). Destacam-se também episódios de sangramento (29% vs. 15%) e hipertensão (11% vs. 5%), que ocorreram mais nos pacientes em uso de docetaxel+ramucirumabe. O número de óbitos associados a efeitos adversos, contudo, não diferiu entre grupos. O resultado de qualidade de vida desse ensaio clínico foi relatado em outro artigo, não sendo verificada diferença entre os grupos (8).

Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2019 compilou dados de ensaios clínicos randomizados acerca de alternativas para a segunda linha de quimioterapia em pacientes com diagnóstico de CPCNPC (9). Foram identificados 17 diferentes regimes medicamentosos. Docetaxel+ramucirumabe demonstrou ganho de sobrevida global quando comparado a docetaxel (diferença da média de sobrevida global: 2,3 meses [0,1 - 5,6], P = 0,0258). Entretanto, esse ganho foi marginal e às custas de efeitos adversos importantes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Conforme descrito anteriormente, a combinação do ramucirumabe ao docetaxel representa um ganho de sobrevida global de 1,4 meses (7). Embora não tenha sido encontrado estudo de custo-efetividade realizado em contexto socioeconômico brasileiro, seu alto custo foi discutido internacionalmente (10,11). O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) do governo britânico calculou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre £148.000 e £195.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade de vida (12). Valor muito além do limiar de custo-efetividade praticado pelo sistema público de saúde daquele país, que oscila entre £20.000 e £30.000 por ano de vida ajustado por qualidade de vida (12).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Existe evidência que demonstra a eficácia do ramucirumabe para a condição em questão. Contudo, duas importantes limitações devem ser consideradas. Primeiro, em relação à eficácia e segurança, o ganho de sobrevida global foi marginal (1,4 meses), não se manteve em algumas análises de subgrupo, não houve qualquer benefício em qualidade de vida e apresentou efeitos adversos clinicamente relevantes. Segundo, o ramucirumabe apresenta um 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 - Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]; 2020 [Acesso em 07/05/2020]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 2- Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]; 2014 [Acesso em 07/05/2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014 .pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_CAPulmao_26092014.pdf)
- 3- Stinchcombe TE, Socinski MA. Current treatments for advanced-stage non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009;6: 233–41.
- 4- Hotta K, Katsuyuki H, Yoshiro F, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thorac Oncol 2007; 2: 402–07.
- 5- Lu D, Jimenez X, Zhang H, Bohlen P, Witte L, Zhu Z: Selection of high-affinity human neutralizing antibodies to VEGFR2 from a large antibody phage display library for antiangiogenesis therapy. Int J Cancer 2002;97:393– 399.
- 6- Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, Witte L, Zhu Z: Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. J Biol Chem 2003;278:43496–43507.
- 7- Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 2014;384:665–73.
- 8- Pérol M, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. Lung Cancer 2016;93:95–103.
- 9- Vickers AD, Winfree KB, Cuyun Carter G, et al. Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer 2019;19(353).
- 10- Tiwari P. Ramucirumab: Boon or bane. Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2016; 28(3):133-140.
- 11- Bach PB. Ramucirumab for colon cancer and the problem of rising prices independent of benefits. Oncologist 2015;20(9):983–4.
- 12- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ramucirumab for previously

treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [Internet]; 2016 [Acesso em 07/05/2020]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403/>

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 adenocarcinoma de pulmão realizado por meio de biópsia transbrônquica em novembro de 2019 (com marcadores EGFR, ALK e ROS1 negativos). Na mesma internação, verificou-se a presença de lesões ósseas metastáticas em caixa torácica e outras metástases ósseas disseminadas. Realizou quimioterapia paliativa com carboplatina e pemetrexede associado a pembrolizumabe. A despeito desse tratamento, houve progressão da doença e o médico oncologista prescreveu como tratamento paliativo de segunda linha docetaxel 75mg/m² associado a ramucirumabe 10mg/kg.

No Brasil, o câncer de pulmão está entre as neoplasias mais prevalentes e entre os tumores com maior mortalidade tanto entre homens quanto entre mulheres (1). Em 2020, estima-se que 12.440 mulheres receberão diagnóstico de câncer de pulmão (5,6% do total de casos de neoplasia) - ou seja, será a quarta neoplasia mais frequente, depois de câncer de mama (29,7%), de cólon e reto (9,2%) e de colo uterino (7,4%). Ainda em 2020, estima-se que o câncer de pulmão será responsável por 11.792 óbitos de mulheres (11,4% do total de mortalidade por neoplasias), representando a segunda principal causa de morte por neoplasia, logo após câncer de mama (16,4%).

Os casos de câncer de pulmão são divididos em dois grupos, conforme seu tipo histopatológico, com a finalidade de direcionar estratégias terapêuticas e estabelecer prognóstico: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNPC) (2). O caso em tela foi diagnosticado com CPCNPC, mais precisamente adenocarcinoma. Para o subtipo adenocarcinoma, a presença de mutações específicas podem direcionar o tratamento e melhorar o prognóstico. Em especial, a mutação do gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (EGFR) prediz resposta aos inibidores do sítio da tirosina-quinase associada ao EGFR, como o erlotinibe e o gefitinibe. O caso em tela, conforme laudo médico, foi negativo para mutação EGFR.

Em casos avançados, a primeira linha de quimioterapia é baseada em cisplatina, conforme realizado pelo caso em tela. De fato, entre 30 e 40% dos pacientes não respondem à quimioterapia inicial (3). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (Portaria n o 957 do Ministério da Saúde, de 26 de setembro de 2014) não especificam esquema para a quimioterapia 1 Entendemos que o termo "imediato" é o definidor principal desse conceito. Nessas situações o paciente não pode esperar nem mesmo alguns poucos dias, sendo necessário seu encaminhamento imediato para uma emergência médica e, se houver indicação, proceder à internação hospitalar. Se o paciente estiver em acompanhamento médico em regime ambulatorial, isso denota que o mesmo não precisa de atendimento imediato, o que configura uma não-urgência. Acrescentamos que, para fins de aplicabilidade prática, os casos de urgência implicam em atendimento rápido, sem demora, devido à

iminência de danos irreversíveis no curto prazo que, uma vez não observado, continua produzindo dano. Por fim, importante ressaltar que urgência difere de gravidade. Nem sempre patologias graves vão implicar em caráter urgente, haja vista que doenças graves não necessariamente envolvem danos no curto prazo. paliativa de segunda linha; contudo, recomenda medicamentos antineoplásicos em monoterapia e uso exclusivo em pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1). Para esses pacientes, não há possibilidade de cura e o prognóstico é reservado, com sobrevida global oscilando entre 7 e 9 meses (4).