

# Nota Técnica 20019

Data de conclusão: 22/10/2020 10:54:27

## Paciente

---

**Idade:** 63 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Serafina Corrêa/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Tecnologia 20019

---

**CID:** C34.1 - Neoplasia maligna do lobo superior, brônquio ou pulmão

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do lobo superior, brônquio ou pulmão.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico, exame imuno-histoquímico e exames de imagem.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Dimaleato de Afatinibe

**Via de administração:** ORAL

**Posologia:** Dimaleato de afatinibe 40 mg, administrado via oral, uma vez ao dia, contínuo, por tempo indeterminado.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** Dimaleato de Afatinibe

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** O gefitinibe e erlotinibe foram aprovados para incorporação ao SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR (5,6). Também existem alternativas de outras quimioterapias citotóxicas disponíveis no SUS.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** Dimaleato de Afatinibe

**Laboratório:** BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

**Marca Comercial:** Giotrif®

**Apresentação:** Dimaleato de Afatinibe 40 MG COM REV CT ENVOL BL AL PLAS TRANS X 28

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 3.880,77

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** Dimaleato de Afatinibe

**Dose Diária Recomendada:** 40mg/dia (1cp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** Dimaleato de Afatinibe

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família de proteínas de sinalização intracelular ErbB. Através de uma ligação covalente, afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. Estes receptores estão envolvidos em importantes funções celulares, incluindo o crescimento e sobrevivência da célula (7).

Uma metanálise foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança entre afatinibe, gefitinibe e erlotinibe no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III e dois estudos observacionais, envolvendo em sua maioria pacientes acometidos do subtipo adenocarcinoma, semelhante ao caso em tela. Nas metanálises de rede, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos de tratamento com relação a todas as medidas de resultados (SLP de 1 ano, SG de 1 ano, SG de 2 anos). Contudo, de acordo com análise de tendências, as probabilidades cumulativas de serem os tratamentos mais eficazes eram (SLP de 1 ano, SG de 1 ano, SG de 2 anos): erlotinibe (38%, 14%, 19%), gefitinibe (6%, 5%, 16%) e afatinibe (27%, 30%, 27%) respectivamente. No entanto, afatinibe e erlotinibe mostraram erupção cutânea severa e diarreia significativas em comparação com gefitinibe(8). Em estudo de fase III (LUX-Lung 3), foi avaliada a eficácia de afatinibe em comparação a quimioterapia (cisplatina+pemetrexede) no tratamento de adenocarcinoma de pulmão com mutação positiva para EGFR. Foram incluídos 1269 pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1). De acordo com os resultados, a mediana da SLP foi superior para o afatinibe (11,1 vs. 6,9 meses; razão de risco [HR]: 0,58; IC95%: 0,43-0,78; P =0,001). Já com relação a SG, não houve diferença entre os grupos de tratamento (16,6 vs. 14,8 meses; HR:1,12; IC95%: 0,73-1,73; P=0,60) (9).

Yang e colaboradores apresentaram dados de atualização da eficácia do afatinibe em pacientes com adenocarcinoma de pulmão positivo para mutação EGFR, estágio IIIB ou IV, previamente não tratados, por meio de uma análise de dados de dois ensaios clínicos de fase III, abertos e randomizado (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6). Os pacientes foram designados aleatoriamente em uma proporção 2:1 para receber afatinibe ou quimioterapia (pemetrexede-cisplatina [LUX-Lung 3] ou gemcitabina-cisplatina [LUX-Lung 6]). Com o acompanhamento médio de 41 meses no LUX-Lung 3 e 33 meses no LUX-Lung 6. No LUX-Lung 3, a mediana da sobrevida global foi de 28,2 meses (IC95%: 24,6-33,6) no grupo afatinibe e 28,2 meses (IC95%: 20,7-33,2) no grupo pemetrexede-cisplatina (HR: 0,88, IC 95: 0,66-1,17, P= 0,39). No LUX-Lung 6, a mediana da sobrevida global foi de 23,1 meses (IC95%: 20,4-27,3) no grupo afatinibe e 23,5 meses (IC95%:18,0-25,6) no grupo gencitabina-cisplatina (HR 0,93, IC95%: 0,72-1,22, p = 0,61). Em ambos os ensaios, os eventos adversos de grau 3-4 relacionados ao afatinibe mais comuns nos estudos LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6 foram erupção cutânea ou acne (16% e 15%), diarreia (14% e 5%), paroníquia (11% em LUX-Lung 3 apenas) e estomatite ou

mucosite (5% em LUX-Lung 6 apenas). No LUX-Lung 3, neutropenia (18%), fadiga (13%) e leucopenia (8%) foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns relacionados à quimioterapia, enquanto no LUX-Lung 6, os eventos adversos de grau 3-4 relacionados à quimioterapia mais comuns foram neutropenia (27%), vômitos (19%) e leucopenia (15%) (10). Ensaio clínico randomizado, de fase II, multicêntrico, aberto, realizado em 64 centros de 13 países, incluiu pacientes com adenocarcinoma de pulmão localmente avançado ou metastático (estágio IIIB ou IV) com mutações no EGFR em primeira linha de tratamento para comparar a eficácia do afatinibe 40 mg/dia (n=160) e gefitinibe 250 mg/dia (n=159). O desempenho basal de status ECOG foi 0(31%) ou 1(69%) dos pacientes incluídos e 16% tinham metástases cerebrais. De acordo com os resultados, em um acompanhamento médio de 27,3 meses, o grupo tratado com afatinibe apresentou maior mediana de SLP (11 vs. 10,9 ; HR: 0,73; IC95% 0,57-0,95;P=0,017) e tempo até a falha de tratamento de ( 13,7 vs. 11,5 meses; HR:0,73 ; IC95%: 0,58-0,92], P= 0,0073). (11). Entretanto, em correspondência formal, os autores reconhecem que esses dados, obtidos de um estudo exploratório de fase II, não são suficientes para afirmar a superioridade do afatinibe sobre o gefitinibe (12). E posteriormente, após um acompanhamento médio de 42,6 meses, são apresentados os resultados de análise primária da mediana de SG de afatinibe vs. gefitinibe (27,9 vs. 24,5 meses; HR : 0,86; IC95%: 0,66 ± 1,12 ; P=0,2580) confirmando não superioridade entre os tratamentos (13).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** Dimalcato de Afatinibe

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Os resultados apresentados são pouco robustos para comprovação de um benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada na condição em tela. Não há evidência de aumento de sobrevida global até o momento com essa estratégia. Entretanto, cumpre informar que está disponível no SUS terapias-alvo com eficácia semelhante ao afatinibe e que não foram utilizadas pela parte autora, como o gefitinibe e o erlotinibe (5,6). Considera-se assim não justificada a demanda pleiteada em detrimento às alternativas terapêuticas já disponíveis na rede pública.

**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 17 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão, 2014 [acesso em 17 de setembro de 2020]. Disponível em:

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. [CONITEC. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. 2013](#) [acesso em 17 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Gefitinibe-final.pdf>
6. [CONITEC. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. 2015](#) [acesso em 17 de setembro de 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Erlotinibe-final.pdf>
7. UpToDate. Afatinib: Drug information [citado em 16 de setembro de 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/afatinib-drug-information?search=afatinib&topicRef=4630&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/afatinib-drug-information?search=afatinib&topicRef=4630&source=see_link)
8. Yang Z, Hackshaw A, Feng Ki et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int. J. Cancer. 2017; 140: 2805–2819.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327.
10. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015;16(2):141-51.
11. Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 577–89.
12. Park K. Afatinib for patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: clinical implications of the LUX-Lung 7 study. [Ann Transl Med](#). Dezembro de 2016; 4 (23): 476.
13. Paz-Ares L; Tan E.H; O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol. 2017; 28: 270-277.
14. Aguiar P, Roitberg F, Lopes G et al. Distinct models to assess the cost-effectiveness of EGFR-tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the context of the Brazilian Unified Health Care System. J Bras Pneumol. 2020;46(4):e20180255.

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA310). Technology appraisal guidance [acesso em 18 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/chapter/5-Implementation>

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão metastático para sistema nervoso central (SNC), linfonodos cervicais, axilares, supra-claviculares, mediastinais, retroperitoniais, pulmão contra-lateral e linfangite pulmonar; estágio IV. Foi submetido a radioterapia em julho deste ano e, conforme informações complementares concedidas via email, o demandante iniciou tratamento com afatinibe, medicamento pleiteado neste processo, mediante aquisição de duas caixas proveniente de recursos próprios. O demandante é portador de mutação incomum no gene EGFR e em razão da progressão da doença, não vem desenvolvendo suas atividades profissionais.

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). 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 (CPNPC) (2). O caso em tela foi diagnosticado com CPNPC, mais precisamente adenocarcinoma.

A seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença (classificação TNM), capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do paciente(3). As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (Portaria no 957 do Ministério da Saúde, de 26 de setembro de 2014) recomendam para estágio IIIB, IV e doença recidivada que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja indicada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando medicamente possível, o tratamento deve ser feito com esquema terapêutico contendo cisplatina ou carboplatina, associada com um segundo agente antineoplásico (4). Para o subtipo adenocarcinoma, a presença de mutações específicas podem direcionar o tratamento e melhorar o prognóstico. A 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 tirosina-quinase associada ao EGFR (2).