

Nota Técnica 89183

Data de conclusão: 09/08/2022 15:14:00

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Ronda Alta/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 89183

CID: C73 - Neoplasia maligna da glândula tireóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna da tireóide

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VANDETANIBE

Via de administração: VO

Posologia: vandetanibe 100 mg, tomar 03 cps 1x/dia por seis meses prorrogáveis.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: VANDETANIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos não medicamentosos (por exemplo, cirurgia e tratamentos locais). Além disso, 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.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VANDETANIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 19.723,83

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 (7). Em tumores, as enzimas tirosina quinase agem estimulando sua proliferação, bem como a formação de novos vasos sanguíneos. Além da ação inibitória das 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) (8). 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 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 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 a 0,69; P=0,001). Contudo, não se observou diferença na sobrevida global entre os dois grupos (RR 0,89; CI95% 0,48 a 1,65). Os dados de sobrevida global devem ser vistos com cautela, uma vez que os pacientes que apresentavam progressão da doença em uso de placebo poderiam ser realocados para o grupo tratamento.

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 do medicamento, para fatores de risco (9). 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, IC95% 1,75 a 2,14; P=0,001) e de diarreia grave (RR 3,19, IC95% 2,06 a 4,94; P=0,001) quando comparado ao grupo controle (10). Outros efeitos adversos gastrointestinais também são frequentes entre os pacientes tratados com vandetanibe, como náusea (29%), anorexia (24%), constipação (17%) e vômitos (17%) (11). Ainda, outra meta-análise de ECRs, englobando um total de 2.961 pacientes tratados com vandetanibe 300 mg ao dia, confirmou as taxas elevadas de efeitos adversos cutâneos (12): 46,1% exibiram sintomas cutâneos (RR 2,43; IC95% 1,37 a 4,29; P=0,0002).

Uma revisão sistemática buscou estudos acerca da eficácia de vandetanibe no tratamento de

MTC metastático (13). Não foram encontrados dados acerca do impacto do vandetanibe na sobrevida global dos pacientes. Frisou-se a escassez de evidência de alto grau embasando o uso de vandetanibe para manejo de pacientes diagnosticados com MTC metastático.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em maio de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabema acima com o custo anual do tratamento pleiteado.

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 (14). 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 irrisecável (15). 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 (16). Destacou-se que o benefício do vandetanibe em atrasar a progressão da doença quando comparado a cuidados paliativos é incerto. Além disso, o custo do medicamento excedeu a disposição de pagamento do Sistema Nacional de Saúde inglês, caracterizando a tecnologia como não custo-efetiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão de doença.

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

Conclusão

Tecnologia: VANDETANIBE

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. Katoh 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. 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
 5. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64–71.
 6. CONITEC. Perguntas e respostas: Vandetanibe para câncer medular da tireoide. [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas>
 7. 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.
 8. 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.
 9. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, Granata R, Alfieri S, Bergamini C, et al. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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>
 15. 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>
 16. 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.
 17. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de carcinoma medular de tireoide hereditário, com metástases pulmonares e ósseas. Há relato em laudo médico complementar que a paciente apresentou progressão da doença, porém sem maiores detalhes. Além disso, o único tratamento citado no processo foi o uso de ácido zoledrônico para metástases ósseas. Passou a receber o medicamento pleiteado (vandetanibe) em abril de 2021 e agora pleiteia a manutenção do tratamento. Ainda segundo o laudo médico complementar apresentou resposta parcial em lesões pulmonares com o vandetanibe e apresenta boa tolerância ao mesmo.

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). 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 irresssecável 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).