

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – gefitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5202726	Iressa	30 comprimidos revestidos por película doseados a 250 mg	*	*	Astrazeneca AB

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 07/02/2014

Duração da autorização de utilização: 2 anos

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 Inibidores das tirosinacinasas

Código ATC: L01XE02 gefitinib

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Iressa está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutações de ativação do EGFR-TK.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: Tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutações de ativação do EGFR-TK, restrito à terapêutica em 1.ª linha.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Considera-se que gefitinib é equivalente aos comparadores. Não se verificou vantagem na sobrevivência global sobre os comparadores, embora haja vantagem na sobrevivência livre de progressão (3 meses), na qualidade de vida e na segurança.

O custo de tratamento com Gefitinib é mais baixo do que o custo total de tratamento com pemetrexedo e cisplatina **ou** pemetrexedo e gemcitabina.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O fator de crescimento epidérmico (EGF) e o seu recetor (EGFR [HER1; ErbB1]) foram identificados como sendo elementos-chave no processo de crescimento celular e proliferação das células normais e tumorais. A ativação do EGFR por mutação dentro da célula tumoral é um importante fator na promoção do crescimento da célula tumoral, no bloqueio da apoptose, aumentando a produção
------------------------------------	--

	de fatores angiogénicos e facilitando o processo de metástases. Gefitinib é uma pequena molécula inibidora seletiva da tirosina quinase do recetor do fator de crescimento epidérmico, e é um tratamento eficaz para doentes com tumores com mutações de ativação do domínio da tirosina quinase do EGFR, independentemente da linha de terapêutica. Não foi observada qualquer atividade clinicamente relevante em doentes cujos tumores são negativos para a mutação EGFR. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	1.ª linha <u>Adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células</u>: cisplatina + pemetrexedo Associação disponível nos hospitais do SNS por demonstração de vantagem sobre a associação cisplatina + gemcitabina; constitui em muitos centros de oncologia pulmonológica a terapêutica de referência. <u>Tumores de etiologia escamosa ou não conhecida</u>: cisplatina + gemcitabina. 2.ª e 3.ª linha Não aplicável
Valor terapêutico acrescentado	Existem publicados três estudos de fase 3 com gefitinib, no tratamento do CPCNP, sendo 1 em primeira linha (IPASS), e 2 estudos em 2ª e 3ª linha (ISEL, INTEREST). Foram submetidos posteriormente dados adicionais de outros 3 estudos: NEJ0002; WJTOG3405; First-SIGNAL. Foi também realçado o papel do estudo de Sequist (2008). 1.ª linha O gefitinib demonstrou comparativamente regime de duplete baseado em platina, e em doentes com mutação EGFR (EGFR+): - Melhoria da qualidade de vida, contrastando com agravamento da qualidade de vida nos doentes não portadores da mutação (EGFR-); - Melhor perfil de segurança; este é também um dado significativo em doentes em que a iatrogenia da quimioterapia é sempre um factor limitativo; -Aumento estatisticamente significativo da sobrevivência livre de progressão e da taxa de resposta; - Apesar de não ter sido demonstrada vantagem na sobrevivência global nos dados finais do IPASS (JCO; 2011) (HR, 1.00; 95% CI, 0.76 – 1.33, p= .990), reconhece-se vantagem na utilização na utilização em primeira linha .. pela demonstração de vantagem na sobrevivência livre de progressão, no perfil de

segurança e, apesar do estudo ser em aberto, alguma vantagem na qualidade de vida..

Trata-se de uma terapêutica “targeted” que implicará a existência de um teste para avaliação do estado de mutação, a ser utilizado nos doentes com CPCNP e que tenham algumas características clínicas e anátomo-patológicas (ex. em todos os adenocarcinomas e nos carcinomas escamosos de não-fumadores ou com quantidade insuficiente de tecido histológico) .. Os doentes que não tenham positividade para a mutação EGFR têm contra-indicação para o uso de gefitinib, que nestes doentes demonstrou efeito deletério, agravando a sua evolução clínica e qualidade de vida

Concluindo, considera-se que gefitinib é relativamente equivalente aos comparadores. Não se pode afirmar a existência de superioridade dada a inexistência de aumento na SG sobre os comparadores, mas constatou-se alguma vantagem na SLP (3 meses), na qualidade de vida e na segurança. Uma hipotética vantagem de 3 meses na SLP com gefitinib é diluída numa SG que ultrapassou em vários estudos os 20 meses, porque a muitos dos doentes que fazem inibidores da tirosina quinase em 1ª linha, após progressão acabam por fazer em 2ª linha quimioterapia clássica.

2.ª linha

Consideram-se os 2 estudos publicados: ISEL (Lancet, 2005) e INTEREST (Lancet, 2008).

Em terapêutica de 2.ª linha não existe demonstração de aumento da sobrevivência global, sobrevida livre de progressão ou da taxa de resposta sobre o docetaxel, incluindo em doentes com mutação EGFR+; existe vantagem na qualidade de vida (mas nos sintomas relacionados com o cancro do pulmão os resultados foram idênticos); existe vantagem na segurança, embora na doença intersticial do pulmão, o gefitinib tenha perfil mais desfavorável. Não existem comparações directas sobre o erlotinib, mas uma comparação indirecta, não sugere superioridade do gefitinib sobre o erlotinib.

Em terapêutica de 3ª linha: não existe demonstração de vantagem sobre o placebo; existe alguma demonstração de inferioridade sobre o comparador docetaxel. O comparador erlotinib demonstrou vantagem sobre o placebo.

Considera-se não ter sido demonstrado o valor terapêutico de gefitinib em 2ª ou 3ª linha.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<u>Adenocarcinoma ou carcinoma de grandes células em 1.ª linha (90% dos doentes):</u> Tratamento durante 7,9 meses com gefitinib vs. Tratamento de 5 ciclos com pemetrexedo + cisplatina <u>Tumores de etiologia escamosa ou não conhecida em 1.ª linha (10% dos doentes):</u> Tratamento durante 7,9 meses com gefitinib vs. Tratamento de 5 ciclos com gemcitabina + cisplatina
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo de tratamento com Gefitinib é mais baixo do que o custo total de tratamento com pemetrexedo e cisplatina ou pemetrexedo e gemcitabina.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Public Assessment Report - Resumo das características do medicamento - Iressa
2. European Public Assessment Report – Scientific Discussion - Iressa
3. Shepherd et al, Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2005; 353, 123-132
4. Ming-Sound Tsao et al, 2005. Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome. NEJM 2005; 353, 133-44
5. Rosell et al, 2009. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. NEJM 2009; 361, 958-67
6. Mok et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. NEJM 2009; 361, 947-57
7. Kim et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809-18
8. Thatcher et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with non-small-cell lung cancer: results from a randomized placebo-controlled multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer. Lancet 2005; 366: 1527-37
9. Shepherd et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18:2095-2103
10. Hanna et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22:1589-1597
11. Recomendações nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão. ACS, 2009
12. Sequist et al. J Clin Oncol 2008; 26:2442-2449

-
13. NICE: Lung cancer (non-small-cell, first line) - gefitinib: final appraisal determination
 14. Gazdar. Personalized Medicine and Inhibition of EGFR Signaling in Lung Cancer. NEJM 2009; 361, 1018-20
 15. Azzoli et al, 2009. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer, JCO