

Contribuições da Consulta Pública do gefitinibe para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha- CONITEC - 2013

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
21/04/2013	Instituição de saúde / hospital	Pacientes portadores de carcinoma não pequenas células de pulmão com mutação de sensibilidade documentada do gene EGFR apresentam importante ganho de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida com o uso do gefitinibe como terapia de 1a linha, em comparação com a quimioterapia padrão. Este dado já foi reproduzido em amis de um estudo de fase III (anexo). Trata-se de uma terapia que revolucionou a abordagem dos pacientes com carcinoma não escamoso de pulmão, instituindo a decisão baseada em um biomarcador. Portanto considero crucial a incorporação do gefitinibe, com a indicação supra citada.	Clique aqui
24/04/2013	Empresa	CONCORDO COM A INCORPORAÇÃO DA MEDICAÇÃO NA INDICAÇÃO PARA PACIENTES QUE APRESENTAREM O EXAME DE PESQUISA DE MUTAÇÃO EGFR POSITIVO, NÃO IMPORTA A LINHA DE TRATAMENTO	-
24/04/2013	Outro	PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PULMÃO COM MUTAÇÃO EGFR TEM MAIOR SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSAO E SOBREVIDA GLOBAL COM INIBIDOR TK DO QUE COM QUIMIOTERAPIA.	-
25/04/2013	Instituição de saúde / hospital	linha. Três outros estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; 13th World Conference on Lung Cancer: PRS.4, 2009; Lancet Oncol 11:121, 2010] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à sobrevida livre de progressão.	-
28/04/2013	Associação de pacientes	A indicação requerida para a incorporação de Erlotinibe e Gefitinibe contempla somente a indicação para utilização destas medicações em primeira linha de tratamento de câncer de pulmão metastático ou localmente avançado (irressecável) com mutação ativadora de EGFR. Como estas medicações têm mecanismo de ação muito semelhante e são consideradas na comunidade científica-oncológica como equivalentes, passaremos a designá-las apenas por EGFR-TKIs. Sabidamente, o subgrupo de pacientes com câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR representa não mais que 15% dos casos	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>de câncer de pulmão em populações ocidentais, e nenhum dado nos permite supor uma incidência maior na nossa população. Como a história clínica, a evolução da doença e a sensibilidade aos tratamentos diferencia imensamente estes casos de câncer de pulmão daqueles sem as mutações ativadoras de EGFR, hoje em dia a comunidade científica classifica o câncer de pulmão não mais apenas em não pequenas células ou pequenas células, mas em câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR, com mutação EML4-ALK, com mutação de ROS, ou alternativamente, câncer de pulmão não-pequenas células sem estas mutações. Para os casos sem as mutações ativadoras de EGFR mencionadas, passa a ser relevante saber se se trata de tipo histológico de células escamosas ou não, em função da resposta diferencial a diversas drogas quimioterápicas. A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (citada no item 2.2, http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudeflegis/sas/2012/prt0600_26_06_2012.html) publicada pelo MS em meados de 2012, já está obsoleta pelo simples fato de não contemplar esta classificação tão determinante da seleção ideal de tratamento, atendo-se à forma antiga de classificação apenas entre câncer de pulmão de pequenas ou de não-pequenas células (1, 2). Mesmo não contemplando estas mutações como determinantes de classificação de grupos diferentes do câncer, a DDT do Ministério da Saúde indica sim a monoterapia com Gefitinibe ou Erlotinibe como alternativa aceitável em primeira linha ou linha subsequente de tratamento. Com base na solicitação de incorporação, os únicos estudos relevantes são os estudos citados que comparam monoterapia do EGFR-TKI com braço de quimioterapia em pacientes com mutação ativadora do EGFR. Não existe a solicitação de incorporação de EGFR-TKIs para uso concomitante à quimioterapia, assim como não existe solicitação de incorporação para o tratamento de pacientes sem mutação ativadora de EGFR-TKI. A análise feita pela CONITEC incorre em um grave erro, por selecionar, além dos estudos citados pelos proponentes, outros estudos onde todos os pacientes tinham câncer de pulmão não pequenas células mas SEM seleção para mutação de EGFR. Assim, com uma amostragem muito limitada de pacientes com mutação ativadora nestes estudos (lembrando que apenas estes são os pacientes para os quais se está propondo a incorporação), não surpreende que os resultados dos estudos amplamente citados pela CONITEC tenham sido negativos. Além disso, a maioria dos estudos analisados pela CONITEC avaliam a ADIÇÃO do EGFR-TKI à quimioterapia, e não a administração isolada de EGFR-TKI comparada com quimioterapia. Consideramos assim toda esta análise adicional irrelevante e inadequada para responder sobre a validade científica do benefício dos EGFR-TKI (seja Erlotinibe, seja Gefitinibe) como tratamento de primeira linha alternativo à quimioterapia em pacientes selecionados com base na presença de mutação ativadora do EGFR. Esta insistência em adicionar análise de estudos não pertinentes à pergunta desta incorporação proposta levanta-se a hipótese de um viés contrário à incorporação pela CONITEC: no ano de 2013, não faz sentido avaliar a utilidade de uma terapia-alvo com base em estudos que não selecionaram pacientes pela presença do alvo. Como observado sobre a incorporação ou negativa de incorporação em outros países, Reino Unido e Canadá incorporaram os EGFR-TKIs para pacientes com mutação ativadora de EGFR (para eles, o dado científico foi suficientemente robusto, e o aspecto econômico aceitável para as respectivas realidades). Austrália negou incorporação com base em preço inaceitavelmente elevado. A DDT escrita e publicada pelo próprio MS reconhece o benefício dos EGFR-TKIs no tratamento de populações com mutação ativadora de EGFR. DDTs</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>estão sendo publicados para orientar de maneira padronizada o tratamento de doenças no SUS. A recomendação CONTRA a incorporação de Gefitinibe e/ou Erlotinibe usando dados de estudos irrelevantes para a pergunta desta incorporação, atrelado ao fato de ignorar a próprio DDT do MS, é completamente inadequada a nosso ver. O argumento do custo elevado, este sim poderia, em tese, ser citado como determinante da não incorporação, mas nesse caso a DDT deve ser reescrita, deixando claro que por motivos de custo, apesar de dados científicos consistentes que indiquem o benefício para a população selecionada com base na mutação ativadora de EGFR, nosso país não pode oferecer o melhor tratamento a estes pacientes no SUS. Esta não-incorporação contrariando o DDT oficial do SUS cria um precedente que torna irrelevante o DDT. O Instituto Oncoguia se manifesta completamente contrariado com esta negativa de incorporação de medicações que ajudariam sobremaneira uma significativa porcentagem de uma pequena fração dos pacientes com câncer de pulmão avançado.1) Travis WD et al, J Clin Oncol 2013;31:992-10012) Mitsudomi T, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2013</p>	
		Estudos científicos1) Travis WD et al, J Clin Oncol 2013;31:992-10012) Mitsudomi T, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2013	Clique aqui
01/05/2013	Empresa	Pacientes com EGFR mutado que utilizaram gefitinib em primeira linha tem beneficio comprovado quando comparada a quimioterapiaDeve ser incorporado em todos pacientes com gefitinib	-
01/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Consensos internacionais recomendam o uso do gefinitib em primeira linha para pacientes portadores de mutação do EGFR baseado em melhor taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Não foi possível demonstrar ganho de sobrevida global nos estudos, pois os pacientes recebiam o TKI nas demais linhas	Clique aqui
		O critério hoje utilizado para a seleção do uso de gefinitib é a presença de mutação do EGFR independente de sexo, idade, etnia ou história de tabagismo. Mesmo que os estudos tenham sido conduzidos em asiáticos, é a biologia molecular que determina a resposta.	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
01/05/2013	Instituição de saúde / hospital	USO DOS INIBIDORES DA TIROSINA QUIINASE COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS QUE APRESENTAM MUTAÇÃO NO EGFR BENEFÍCIO É SUPERIOR A QUALQUER QUIMIOTERAPIA EXISTENTE COM MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA E AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL	Clique aqui
02/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Considero de suma importância para os pacientes do SUS terem acesso à medicação Gefitinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células portadores da mutação para o gene EGFR, pois além de elevada taxa de resposta (>70%), houve importante aumento da sobrevida livre de progressão e global.	Clique aqui
02/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
04/05/2013	Instituição de ensino	Gefitinib tem sido usado em pacientes idosos que não suportariam a quimioterapia " clássica", conforme descrita. A tolerância é boa com para-efeitos contornáveis. A resposta terapêutica, aparentemente, não é muito superior mas o tempo livre de progressão se dá com melhor qualidade de sobrevida	-
04/05/2013	Instituição de saúde / hospital	O uso do gefitinibe está indicado em pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células com a presença da mutação EGFR. Tal citação é suportada principalmente por 1 estudo randomizado, de fase III, o estudo IPASS. Este demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em pacientes portadores da mutação do EGFR quando comparado ao uso de quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) na primeira linha. A análise de sobrevida global destes estudos não apresentou diferença significativa, no entanto tal ocorreu pelos tratamentos que foram utilizados em segunda linha com o uso de gefitinibe no braço controle após a progressão do esquema de quimioterapia, e de quimioterapia baseada em platinas nos pacientes que fizeram uso de gefitinibe em primeira linha. Atualmente, é antiético considerarmos um estudo cujo braço controle contenha pacientes portadores da mutação de EGFR que não façam uso da medicação. Dessa forma, trata-se de um contrassenso todas as evidências científicas presentes que corroboram para o uso da medicação como um dos medicamentos mais ativos no câncer de pulmão portador da mutação EGFR e os pacientes brasileiros não terem acesso à esta medicação.	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
04/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Facilitar o tratamento de Pct com ca de pulmão egfr mutado.	-
05/05/2013	Instituição de ensino	O Desfecho Primário do PAper IPASS, orienta-nos claramente sobre o benefício do uso do gefitinibe no cenário acima descrito, visando a incorporação do medicamento para o sus.	-
05/05/2013	Empresa	Recomendo a instituição do Gefitinibe para o tratamento de pacientes portadores de Carcinoma de Pulmão não pequenas células , não escamoso com mutação do EGFR , estágio clínico IV em primeira linha ou para pacientes portadores de doença loco regionalmente avançada recidivada.	-
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
05/05/2013	Empresa	Estudo Ipass, utilização de iressa em primeira linha	-
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	ESTUDO I PASS	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Medicação de uso oral, liberando espaço nos centros de quimioterapia para outras infusões. Apresenta boa tolerância e baixa toxicidade/risco, menor que os tratamentos quimioterápicos infusionais. Apresenta resultados em população com mutação de EGFR: aumento de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global significativos, mesmo em população ocidental conforme estudos em anexo (Eurtac).	Clique aqui
06/05/2013	Outro	Pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células, não escamosos, devem ser submetidos a teste de detecção de mutação do gene EGFR, e se este estiver mutado, esses pacientes são candidatos a receberem inibidores de EGFR como gefitinibe e erlotinibe. Diversos estudos demonstram ganho de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e melhor qualidade de vida em relação a quimioterapia padrão em primeira linha (Lancet Oncol 2012; 13: 239–246/N Engl J Med 2009; 361: 947–957). Os protocolos das sociedades européia e americana, reconhecem o benefício dessas drogas nesse contexto e seu uso é recomendado com nível I de evidência. No Brasil, quando nos propomos tratar o câncer de forma digna e baseada em evidências, é inquestionável o benefício dos inidores de EGFR tirosina kinase para os pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células e não escamoso com mutação do EGFR.	-
06/05/2013	Outro	todo benefício ao paciente deve ser incorporado ao SUS	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Três estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; Lancet Oncol 11:121, 2010; J Clin Oncol 30:1122, 2012] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à SLP.	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass comparando Gefitinibe	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
21/04/2013	Instituição de saúde / hospital	Pacientes portadores de carcinoma não pequenas células de pulmão com mutação de sensibilidade documentada do gene EGFR apresentam importante ganho de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida com o uso do gefitinibe como terapia de 1a linha, em comparação com a quimioterapia padrão. Este dado já foi reproduzido em amis de um estudo de fase III (anexo). Trata-se de uma terapia que revolucionou a abordagem dos pacientes com carcinoma não escamoso de pulmão, instituindo a decisão baseada em um biomarcador. Portanto considero crucial a incorporação do gefitinibe, com a indicação supra citada.	Clique aqui
24/04/2013	Empresa	CONCORDO COM A INCORPORAÇÃO DA MEDICAÇÃO NA INDICAÇÃO PARA PACIENTES QUE APRESENTAREM O EXAME DE PESQUISA DE MUTAÇÃO EGFR POSITIVO, NÃO IMPORTA A LINHA DE TRATAMENTO	-
24/04/2013	Outro	PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PULMÃO COM MUTAÇÃO EGFR TEM MAIOR SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSAO E SOBREVIDA GLOBAL COM INIBIDOR TK DO QUE COM QUIMIOTERAPIA.	-
25/04/2013	Instituição de saúde / hospital	linha. Três outros estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; 13th World Conference on Lung Cancer: PRS.4, 2009; Lancet Oncol 11:121, 2010] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à sobrevida livre de progressão.	-
28/04/2013	Associação de pacientes	A indicação requerida para a incorporação de Erlotinibe e Gefitinibe contempla somente a indicação para utilização destas medicações em primeira linha de tratamento de câncer de pulmão metastático ou localmente avançado (irressecável) com mutação ativadora de EGFR. Como estas medicações têm mecanismo de ação muito semelhante e são consideradas na comunidade científica-oncológica como equivalentes, passaremos a designá-las apenas por EGFR-TKIs. Sabidamente, o subgrupo de pacientes com câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR representa não mais que 15% dos casos de câncer de pulmão em populações ocidentais, e nenhum dado nos permite supor uma incidência maior na nossa população. Como a história clínica, a evolução da doença e a sensibilidade aos tratamentos diferencia imensamente estes casos de câncer de pulmão daqueles sem as mutações ativadoras de EGFR, hoje em dia a comunidade científica classifica o câncer de pulmão não mais apenas em não pequenas células ou pequenas células, mas em câncer de pulmão com mutação ativadora de EGFR, com mutação EML4-ALK, com mutação de ROS, ou alternativamente, câncer de pulmão não-	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>pequenas células sem estas mutações. Para os casos sem as mutações ativadoras de EGFR mencionadas, passa a ser relevante saber se se trata de tipo histológico de células escamosas ou não, em função da resposta diferencial a diversas drogas quimioterápicas. A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (citada no item 2.2, http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0600_26_06_2012.html) publicada pelo MS em meados de 2012, já está obsoleta pelo simples fato de não contemplar esta classificação tão determinante da seleção ideal de tratamento, atendo-se à forma antiga de classificação apenas entre câncer de pulmão de pequenas ou de não-pequenas células (1, 2). Mesmo não contemplando estas mutações como determinantes de classificação de grupos diferentes do câncer, a DDT do Ministério da Saúde indica sim a monoterapia com Gefitinibe ou Erlotinibe como alternativa aceitável em primeira linha ou linha subsequente de tratamento. Com base na solicitação de incorporação, os únicos estudos relevantes são os estudos citados que comparam monoterapia do EGFR-TKI com braço de quimioterapia em pacientes com mutação ativadora do EGFR. Não existe a solicitação de incorporação de EGFR-TKIs para uso concomitante à quimioterapia, assim como não existe solicitação de incorporação para o tratamento de pacientes sem mutação ativadora de EGFR-TKI. A análise feita pela CONITEC incorre em um grave erro, por selecionar, além dos estudos citados pelos proponentes, outros estudos onde todos os pacientes tinham câncer de pulmão não pequenas células mas SEM seleção para mutação de EGFR. Assim, com uma amostragem muito limitada de pacientes com mutação ativadora nestes estudos (lembrando que apenas estes são os pacientes para os quais se está propondo a incorporação), não surpreende que os resultados dos estudos amplamente citados pela CONITEC tenham sido negativos. Além disso, a maioria dos estudos analisados pela CONITEC avaliam a ADIÇÃO do EGFR-TKI à quimioterapia, e não a administração isolada de EGFR-TKI comparada com quimioterapia. Consideramos assim toda esta análise adicional irrelevante e inadequada para responder sobre a validade científica do benefício dos EGFR-TKI (seja Erlotinibe, seja Gefitinibe) como tratamento de primeira linha alternativo à quimioterapia em pacientes selecionados com base na presença de mutação ativadora do EGFR. Esta insistência em adicionar análise de estudos não pertinentes à pergunta desta incorporação proposta levanta-se a hipótese de um viés contrário à incorporação pela CONITEC: no ano de 2013, não faz sentido avaliar a utilidade de uma terapia-alvo com base em estudos que não selecionaram pacientes pela presença do alvo. Como observado sobre a incorporação ou negativa de incorporação em outros países, Reino Unido e Canadá incorporaram os EGFR-TKIs para pacientes com mutação ativadora de EGFR (para eles, o dado científico foi suficientemente robusto, e o aspecto econômico aceitável para as respectivas realidades). Austrália negou incorporação com base em preço inaceitavelmente elevado. A DDT escrita e publicada pelo próprio MS reconhece o benefício dos EGFR-TKIs no tratamento de populações com mutação ativadora de EGFR. DDTs estão sendo publicados para orientar de maneira padronizada o tratamento de doenças no SUS. A recomendação CONTRA a incorporação de Gefitinibe e/ou Erlotinibe usando dados de estudos irrelevantes para a pergunta desta incorporação, atrelado ao fato de ignorar a próprio DDT do MS, é completamente inadequada a nosso ver. O argumento do custo elevado, este sim poderia, em tese, ser citado como determinante da não incorporação, mas nesse caso a DDT deve ser reescrita, deixando claro que por motivos de custo, apesar de dados científicos consistentes que indiquem o benefício</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		para a população selecionada com base na mutação ativadora de EGFR, nosso país não pode oferecer o melhor tratamento a estes pacientes no SUS. Esta não-incorporação contrariando o DDT oficial do SUS cria um precedente que torna irrelevante o DDT. O Instituto Oncoguia se manifesta completamente contrariado com esta negativa de incorporação de medicações que ajudariam sobremaneira uma significativa porcentagem de uma pequena fração dos pacientes com câncer de pulmão avançado.1) Travis WD et al, J Clin Oncol 2013;31:992-10012) Mitsudomi T, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2013	
		Estudos científicos1) Travis WD et al, J Clin Oncol 2013;31:992-10012) Mitsudomi T, et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2013	Clique aqui
01/05/2013	Empresa	Pacientes com EGFR mutado que utilizaram gefitinib em primeira linha tem benefício comprovado quando comparada a quimioterapia Deve ser incorporado em todos pacientes com gefitinib	-
01/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Consensos internacionais recomendam o uso do gefitinib em primeira linha para pacientes portadores de mutação do EGFR baseado em melhor taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Não foi possível demonstrar ganho de sobrevida global nos estudos, pois os pacientes recebiam o TKI nas demais linhas	Clique aqui
		O critério hoje utilizado para a seleção do uso de gefitinib é a presença de mutação do EGFR independente de sexo, idade, etnia ou história de tabagismo. Mesmo que os estudos tenham sido conduzidos em asiáticos, é a biologia molecular que determina a resposta.	Clique aqui
01/05/2013	Instituição de saúde / hospital	USO DOS INIBIDORES DA TIROSINA QUIINASE COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA DE PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS QUE APRESENTAM MUTAÇÃO NO EGFRO BENEFICÍO É SUPERIOR A QUALQUER QUIMIOTERAPIA EXISTENTE COM MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA E AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
02/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Considero de suma importância para os pacientes do SUS terem acesso à medicação Gefitinibe para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células portadores da mutação para o gene EGFR, pois além de elevada taxa de resposta (>70%), houve importante aumento da sobrevida livre de progressão e global.	Clique aqui
02/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
04/05/2013	Instituição de ensino	Gefitinib tem sido usado em pacientes idosos que não suportariam a quimioterapia " clássica", conforme descrita. A tolerancia é boa com para-efeitos contornáveis. A resposta terapêutica, aparentemente, não é muito superior mas o tempo livre de progressão se da com melhor qualidade de sobrevida	-
04/05/2013	Instituição de saúde / hospital	O uso do gefinitibe está indicado em pacientes portadores de câncer de pulmão não pequenas células com a presença da mutação EGFR. Tal citação é suportada principalmente por 1 estudo randomizado, de fase III, o estudo IPASS. Este demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em pacientes portadores da mutação do EGFR quando comparado ao uso de quimioterapia (carboplatina e paclitaxel) na primeira linha. A análise de sobrevida global destes estudos não apresentou diferença significativa, no entanto tal ocorreu pelos tratamentos que foram utilizados em segunda linha com o uso de gefinitibe no braço controle após a progressão do esquema de quimioterapia, e de quimioterapia baseada em platinas nos pacientes que fizeram uso de gefitinibe em primeira linha. Atualmente, é antiético considerarmos um estudo cujo braço controle contenha pacientes portadores da mutação de EGFR que não façam uso da medicação. Dessa forma, trata-se de um contrassenso todas as evidencias científicas presentes que corroboram para o uso da medicação como um dos medicamentos mais ativos no câncer de pulmão portador da mutação EGFR e os pacientes brasileiros não terem acesso à esta medicação.	Clique aqui
04/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Facilitar o tratamento de Pct com ca de pulmão egfr mutado.	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
05/05/2013	Instituição de ensino	O Desfecho Primário do PAper IPASS, orienta-nos claramente sobre o benefício do uso do gefitinibe no cenário acima descrito, visando a incorporação do medicamento para o sus.	-
05/05/2013	Empresa	Recomendo a instituição do Gefitinibe para o tratamento de pacientes portadores de Carcinoma de Pulmão não pequenas células , não escamoso com mutação do EGFR , estágio clínico IV em primeira linha ou para pacientes portadores de doença loco regionalmente avançada recidivada.	-
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
05/05/2013	Empresa	Estudo Ipass, utilização de iressa em primeira linha	-
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	ESTUDO I PASS	-
05/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Medicação de uso oral, liberando espaço nos centros de quimioterapia para outras infusões. Apresenta boa tolerância e baixa toxicidade/risco, menor que os tratamentos quimioterápicos infusionais. Apresenta resultados em população com mutação de EGFR: aumento de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global significativos, mesmo em população ocidental conforme estudos em anexo (Eurtac).	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
06/05/2013	Outro	Pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células, não escamosos, devem ser submetidos a teste de detecção de mutação do gene EGFR, e se este estiver mutado, esses pacientes são candidatos a receberem inibidores de EGFR como gefitinibe e erlotinibe. Diversos estudos demonstram ganho de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e melhor qualidade de vida em relação a quimioterapia padrão em primeira linha (Lancet Oncol 2012; 13: 239–246/N Engl J Med 2009; 361: 947–957). Os protocolos das sociedades europeia e americana, reconhecem o benefício dessas drogas nesse contexto e seu uso é recomendado com nível I de evidência. No Brasil, quando nos propomos tratar o câncer de forma digna e baseada em evidências, é inquestionável o benefício dos inidores de EGFR tirosina kinase para os pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células e não escamoso com mutação do EGFR.	-
06/05/2013	Outro	todo benefício ao paciente deve ser incorporado ao SUS	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Três estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; Lancet Oncol 11:121, 2010; J Clin Oncol 30:1122, 2012] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à SLP.	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass comparando Gefitimibe	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Benefícios do estudo Ipass	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudos comparando Iressa em primeira linha IPASS	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
06/05/2013	Outro	Estudo Ipass	-
06/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudo Ipass	-
07/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Segundo dados do INCA, estimou-se 17.210 casos novos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres, no Brasil, no ano de 2012 (totalizando: 27.320 novos casos/2012; sendo doença avançada ao diagnóstico em 70% dos casos). Quando agrupamos os pacientes com câncer de pulmão conforme a histopatologia, observamos: ca de células escamosas ~30-40%; adenocarcinoma ~30-40%; ca de pequenas células ~15-20%; grandes células/outras histologias ~6-15%. Vale a pena ressaltar que a pesquisa de mutação dos genes do EGFR deveria ser realizada para os casos com adenocarcinomas e a presença de mutação (genes do EGFR, exons 18,19,20 e 21) nesse cenário ocorre em 17-30% dos casos. Obs: inicialmente, pesquisavam-se a presença/ausência da mutação do gene do EGFR apenas nos casos com maior chance de mutação (mulheres jovens que nunca fumaram) e em pacientes com boa condição clínica, pois o tempo entre a solicitação do teste e a obtenção do resultado não é desprezível (varia entre 7-21 dias). Desta forma, alguns trabalhos sugerem uma prevalência de 30% de mutações do gene do EGFR entre pacientes com adenocarcinoma, mas se todos os adenocarcinomas fossem testados, essa prevalência de mutação seria inferior a esse valor (valores similares aos descritos na população americana ou européia). Obs: a mutação T790M é uma mutação induzida pelo uso do TKI	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>(erlotinibe ou gefitinibe) e raramente é encontrada ao diagnóstico, mas quando analisamos os exons 18, 19, 20 e 21 (prática rotineira) temos condição de excluirmos esses pacientes do uso desses medicamentos, pois a presença dessa mutação determina resistência. Ou seja, teríamos entre 975 e 2.294 novos casos de adenocarcinoma primário do pulmão, estágio avançado e com mutação nos genes do EGFR (total de casos pela estimativa INCA x 70% de doença avançada x 40% de adenocarcinoma x 17 a 30% de mutação do gene EGFR). Logo, essa seria a pequena população de doentes que se beneficiariam da medicação (erlotinibe ou gefitinibe). A medicina caminha na direção da personalização do tratamento, indicando um remédio para um paciente com maior chance de benefício. Hoje, já não é novidade e muito menos existe dúvida quanto ao avanço no tratamento do câncer de pulmão após adição dos inibidores da tirosina quinase (erlotinibe ou gefitinibe) para os pacientes com mutação dos genes do EGFR. Mok et al 2013 (em anexo) mostra na figura 1 a diferença esperada de sobrevida global quando pacientes com ca de pulmão mutado recebem ou não a terapia alvo (gefitinibe ou erlotinibe) durante o tratamento. A mediana de sobrevida global para pacientes com ca de pulmão metastático é 8-9 meses, entretanto os pacientes mutados que recebem erlotinibe ou gefitinibe na primeira ou segunda linha sobrevivem >18 meses. A única justificativa aceitável para não incorporar os TKIs (erlotinibe ou gefitinibe) no tratamento do ca de pulmão mutado (gene EGFR) seria econômica, mas vale a pena ressaltar que esse subgrupo de doentes não representam um número absurdo para um país com dimensões continentais como o Brasil (975 a 2.294 pacientes/ano).</p>	
07/05/2013	Sociedade médica	<p>Brasília, 06 de maio de 2013 Ofício sede da presidência n. 09/ 2013 Referente à consulta pública CONITEC/SCTIE Nº 16 e 17/2013A Sociedade brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) vem através deste ofício expressar a opinião dos associados da entidade quanto à incorporação dos inibidores de tirosina quinase de EGFR, GEFITINIBE e ERLLOTINIBE, em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, mutado. Os comentários são feitos em conjunto por acreditarmos que se aplicam simultaneamente aos dois pareceres. Em primeiro lugar gostaríamos de ressaltar que, em pelo menos dois documentos emitidos por órgãos governamentais existe a recomendação de uso e parecer favorável ao benefício do uso de inibidores de tirosina quinase de EGFR para pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC): a aprovação pela ANVISA e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde. Especificamente no último caso, as drogas erlotinibe e gefitinibe constam como opções aceitáveis, como terapia de 1a linha ou terapias subsequentes, quando há a presença da mutação ativadora do receptor EGFR (que funciona como preditor de resposta). No Resumo Executivo do Parecer 63 constam duas afirmações questionáveis: 1) Subitem "Contexto", linhas 6,7 e 8: "O tratamento padrão para o tratamento da doença é a associação de cisplatina (ou carboplatina) + um segundo agente antineoplásico - etoposido...". O etoposido é considerado um agente quimioterápico de 2a geração, que não entrou no estudo pivotal que norteia a escolha da quimioterapia de 1a linha atualmente (1). Até mesmo os resultados de seguimento mais longo do maior estudo de adjuvância (IALT), questionam o possível efeito deletério do etoposido neste contexto (2). A recomendação atual é portanto que se utilize uma combinação com droga de 3a geração (taxanes, vinorelbina ou gencitabina). Há ainda evidência mais recente de que para pacientes com adenocarcinoma de pulmão</p>	<p>Clique aqui</p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>(população que seria contemplada pelas medicações em avaliação), a droga pemetrexede combinada à cisplatina resultou em melhor sobrevida global em comparação ao tradicional esquema de cisplatina e gencitabina (12,6 m x 10,9 m; HR=0,84; p=0,03), sendo atualmente a combinação de escolha (3). O pemetrexede não é utilizado rotineiramente nos estabelecimentos do SUS. 2) Subitem "Evidências Científicas": "Ensaio clínico e revisões sistemáticas divergem em seus resultados e conclusões": O próprio parecer da CONITEC contradiz esta afirmação. Não há divergências. Poucas tecnologias contaram com avaliação por um número tão grande de estudos de fase III randomizados (pelo menos 7), todos mantendo a mesma magnitude de benefício e tipo de benefício. "A sobrevida livre de progressão exibiu em alguns estudos diferença significativa entre os grupos, mas de pequena magnitude": Praticamente todos os estudos mostraram este benefício. A magnitude é grande e poucas vezes vista em tratamentos para a mesma doença, ou mesmo outras neoplasias. Os valores de HR entre 0,16 e 0,48, sempre com significância estatística. O estudo HERA, por exemplo, para trastuzumabe em câncer de mama adjuvante mostrou HR de 0,54 para sobrevida livre de eventos (4). Com relação à análise das evidências científicas, abaixo comentamos os principais questionamentos apontados pelos pareceres.1) Quanto à validade externa dos estudos e possibilidade de generalização para a população brasileira: embora o maior volume de evidências venha de estudos de origem asiática, o estudo EURTAC (5), fase III, randomizado, com poder suficiente, foi realizado especificamente em uma população ocidental e demonstrou resultados similares. Já foi comprovado que o benefício está ligado à presença da mutação de sensibilidade à droga. Ao longo tempo ficou evidente que não é adequado selecionar os pacientes por características clínicas, conforme demonstrado previamente tanto nos estudos clínicos citados nos pareceres, quanto em análises epidemiológicas, incluindo dados do Instituto Nacional de Câncer(6,7). A única influência da etnia seria com relação à prevalência da mutação (conforme citado no parecer), como ocorre por exemplo também com pacientes não-fumantes. A nossa experiência clínica, como especialistas, também aponta para a mesma direção. É improvável que novos estudos semelhantes sejam realizados em populações específicas. O recrutamento seria certamente baixo e poderia haver inclusive um questionamento ético.2) Quanto à ausência de exclusão de pacientes com mutação de resistência (T790M): a presença destas mutações ainda é motivo de debate. Acredita-se que elas estejam mais relacionadas à resistência adquirida à droga e a maior parte dos estudos reportam uma frequência insignificante destas mutações ao diagnóstico (8). O fato é que as mutações típicas, avaliadas em todos os estudos citados nos pareceres (deleções do exon 19 e L858R do exon 21), correspondem a até 85% do quadro geral de mutações. Outras mutações incomuns também foram associadas à sensibilidade, como G719X do exon 18 (3%), L861X do exon 21(2%) e inserções do exon 19(1%). Mutações atípicas e de resistência raramente coexistem com as mutações típicas de sensibilidade (9). Em outras palavras, este questionamento de forma alguma invalida os resultados positivos dos estudos avaliados.3) Quanto ao benefício restrito à sobrevida livre de progressão, sem ganho estatisticamente significativo de sobrevida global: primeiro ressaltamos que, com exceção do estudo FIRST-SIGNAL (10), todos os outros apresentavam sobrevida livre de progressão como objetivo primário. Até o momento quatro estudos apresentam dados maduros de sobrevida global, com resultados negativos. A explicação para este resultado é a alta taxa de cruzamento, que era</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>permitted in all studies. It would be practically impossible to include patients in these studies if the crossover was not permitted, simply because the fact that tyrosine kinase inhibitors (TKIs) were approved as second-line therapy in all countries, independent of selection. Some rates of therapy after discontinuation, in patients with mutation, are exemplified here: IPASS (64.3%), NEJSG002 (98.5%), WJTOG3405 (90%), EURTAC (83%). It is known for other tumors that subsequent treatments can impact the effect of the therapy studied on global survival. However, there are already some indirect data, mainly from the American epidemiological data bank (SEER) that suggest an increase in global survival of patients with lung cancer non-small cell metastatic since the incorporation of TKIs, proportional to the prevalence of mutated patients in the population (9). These information reinforces the current evidence, that patients with activating EGFR mutations should be treated with the drugs inhibitors at least at some point of their treatment. However, taking into account the gains of survival free of progression, response rate and quality of life, we have more evidence of benefit in first line (11).4 Fatal cases of interstitial pneumonitis and lack of impact on the improvement of the patient's condition: the risk of interstitial pneumonitis is now a known effect of TKIs. These cases were described and the doctors should be attentive, but they did not impact on the global survival of the studies, its incidence did not prevent the continuity of the studies and, in general, the side effects of grade 3 and 4 of TKIs were less significant than with chemotherapy. In addition, the quality of life data published by some studies show a benefit for the use of TKIs. In the IPASS study the improvement in quality of life was 70.2% of mutated patients receiving gefitinib, compared to 44.5% of patients in the chemotherapy arm (OR=3; p<0.001).5 Heterogeneity in the data of meta-analyses and changes in the protocols of some clinical studies during their conduct: the results of the meta-analyses were similar to those of the randomized studies. Important meta-analyses, such as the one that approved the use of chemotherapy based on platinum for patients with CPNPC presented a high degree of heterogeneity (12). The benefit of the use of TKIs in patients with EGFR mutation was demonstrated in at least 7 phase III randomized studies. In our opinion, the meta-analyses, in our opinion, are a reinforcement of the evidence, and the degree of heterogeneity is a weak point that, in this case, in particular, does not invalidate in any way the results. Criticisms of changes in the protocols are related mainly to the permission of the test in non-central laboratories. Being laboratories with capacity for the test, one more time does not invalidate the results. These studies were published in journals with high impact factor and editorial body quite critical and restrictive. Patients with advanced non-small cell lung cancer normally cannot wait long to start treatment. The option to decentralize the test may have occurred to avoid loss of patients in the re-staging. 6) Negative studies cited in Parecer 63 (Feld et al., Gatzemeier et al., Liu, Gridelli et al.): none of these studies should have been cited, as they do not apply to the question of incorporation as isolated drug, in first line, for patients with activating EGFR mutation. Some studies were with combination of chemotherapy and TKIs and none of them with molecular selection. In face of the exposed we believe that the two opinions should not be contrary to the incorporation of</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>TKIs em pacientes com CPNPC e mutações ativadoras de EGFR. Também avaliamos que ainda não há evidências que demonstrem a superioridade de uma das drogas (erlotinibe ou gefitinibe) (13). Ressaltamos que as principais agências regulatórias mundiais incorporaram esta tecnologia (NICE, FDA, EMEA, Canadá). A aprovação do uso de quimioterápicos, por exemplo, foi feita em uma época em que não havia seleção de pacientes, e talvez por isso, a magnitude do benefício não seja grande. Além disso, não havia opções de terapia de 2a ou 3a linha, facilitando a demonstração de ganho de sobrevivência global. A terapia-alvo representou uma mudança de paradigma na oncologia clínica. Estes benefícios vêm sendo comprovados em outros tumores, como câncer de mama e colorretal. E, por último, mas não menos importante, em nossa prática diária, como especialistas, já temos larga experiência na prescrição das medicações analisadas, especificamente para esta indicação e em geral confirmamos a impressão clínica de um grande benefício aos pacientes.</p> <p>BIBLIOGRAFIA</p> <p>1- Schiller JH, Harrington D, Belani C. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92.2- Arriagada R, Dunan A, Pignon JP et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. J Clin Oncol 2010; 28:35.3- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008; 26:35.4- Piccart-Ghebart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659-5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46. 6- D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML et al. Incidence of EGFR Exon 19 Deletions and L858R in Tumor Specimens From Men and Cigarette Smokers With Lung Adenocarcinomas. J Clin Oncol 2011; 29:2066.7. Melo A et al. Non small cell lung cancer genotyping in a Brazilian cohort. WCLC2011: P2.123.8- Inukai M, Toyooka S, Ito S, et al: Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. Cancer Res 66:7854-7858, 2006.9- Ohashi K, Maruyka YE, Pao W et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Disease. J Clin Oncol 2013; 31: 1070.10- Han JY, Par K, Kim SW, et al: First-SIGNAL: First-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol 2012; 30:1122-1128.11- Mok T, Yang JJ, and Lam KC. Treating Patients With EGFR-Sensitizing Mutations: First Line or Second Line—Is There a Difference? J Clin Oncol 2013; 31:1081-1088.12. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995;311:899.13- Cataldo, VD. Gibbons DL, Perez-Soler R. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib, N Engl J Med 2011;364:947-55.</p> <p>A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, representando os oncologistas clínicos brasileiros, é favorável à incorporação dos inibidores de tirosina quinase de EGFR, GEFITINIBE e ERLLOTINIBE, em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, mutado. À disposição Anderson Arantes Silvestrini Presidente da SBOC</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
07/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) com meta-análise para avaliar eficácia de gefitinibe em pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia (QT) com câncer avançado de pulmão tipo células não pequenas. As bases de dados pesquisadas foram Medline, Embase, the Cochrane controlled trials register and the Science Citation Index. Foram identificados 7 ECR num total de 4656 participantes. Gefitinibe comparado a QT foi efetivo em pacientes selecionados: HR (gefitinibe Vs. QT) para sobrevida livre de progressão (SLP) 0.43 (0.32, 0.58) (P < 0.001) para o subgrupo (EGFR) mutante tratado com gefitinibe monoterapia, 0.71 (0.60, 0.83) (P < 0.001) para o subgrupo de pacientes com adenocarcinoma de pulmão; no entanto, foi prejudicial para pacientes sem EGFR mutante tratados com gefitinibe monoterapia [HR= 2.16 (1.17, 3.99), P = 0.01]. Aumento da sobrevida foi estatisticamente significativo no grupo gefitinibe comparado ao controle no subgrupo de pacientes com adenocarcinoma de pulmão [HR 0.89 (0.81, 0.99); P = 0.03], no entanto, gefitinibe não foi superior a QT no subgrupo de pacientes sem EGFR mutante [HR 0.87 (0.68, 1.12); P = 0.28].	-
07/05/2013	Instituição de ensino	Recomendado em pacientes com mutação de EGFR	-
07/05/2013	Instituição de saúde / hospital	O estudo IPASS randomizou 1.217 pacientes asiáticos, não fumantes ou ex-fumantes leves, para receber tratamento de primeira linha com gefitinibe, 250 mg/dia, ou carboplatina e paclitaxel. A SLP foi estatisticamente superior no grupo que recebeu gefitinibe (HR=0,74; IC de 95%: 0,65-0,85; p<0,001). Análise de subgrupo demonstrou que o benefício na SLP ocorreu devido ao efeito do inibidor de tirosina quinase nos portadores de mutação do EGFR (SLP mediana de 9,6 versus 6,3 meses para gefitinibe versus carboplatina e paclitaxel, respectivamente, p<0,001). Em contrapartida, pacientes sem mutação do EGFR tiveram uma SLP mediana de somente 1,5 mês com gefitinibe versus 5,5 meses com QT (p<0,001). A SG foi semelhante nos grupos que receberam gefitinibe ou QT, tanto para os pacientes com mutação do EGFR como para aqueles sem essa mutação [N Engl J Med 361:947, 2009; J Clin Oncol 29:2866, 2011]. Nesse estudo, ficou claro que a pesquisa dessa mutação constitui a única forma adequada de selecionarmos indivíduos que poderão receber um inibidor de tirosina quinase em primeira linha. Três outros estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; Lancet Oncol 11:121, 2010; J Clin Oncol 30:1122, 2012] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à SLP.	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
07/05/2013	Sociedade médica	O uso de gefitinib e dos inibidores de kinase em pacientes com cancer de pulmão representam uma arma muito importante no combate a doença que tem mutação genética principalmente em pacientes mais idosos onde não é muito importante o tempo de vida mas a qualidade e a facilidade do tratamento que ajuda bastante o paciente a viver com mais dignidade.	-
07/05/2013	Instituição de saúde / hospital	(arquivo uploaded no item 14)São Paulo, 07 de maio de 2013.Participação na Recomendação sobre proposta de incorporação no SUS do gefitinibe para câncer do pulmão de células não-pequenas em primeira linha - CONITEC/SCTIE Nº17/2013Participante: Dr. Gilberto de Castro Junior – Médico Assistente Doutor do Serviço de Oncologia Clínica – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Doutor em Ciências e Orientador do Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ex-fellow do Institut Jules Bordet, Bélgica. Membro do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), do Grupo Latino Americano Cooperativo em Oncologia (LACOG), da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).Prezados Senhores,Foi com muito desagradável surpresa que recebi o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC–62 intitulado “Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha”, de autoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, a qual tem como atribuições “a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica (incluindo) a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.” (ver p. i). Tal relatório, na sua página 25, conclui como recomendação desta comissão, que “considerando a incerteza associada à eficácia do medicamento, a magnitude limitada dos benefícios e o impacto orçamentário significativo, os membros do plenário da CONITEC, em sua 13ª reunião ordinária, não recomendaram a incorporação do gefitinibe no SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR.”. Trata-se de um enorme retrocesso e de uma conclusão, no mínimo, equivocada. Também demonstra uma leitura desatenta, enviesada e incompleta da literatura neste assunto, talvez por falta de conhecimento adequado sobre o assunto.Nesta manifestação, mui respeitosamente, analisarei e argumentarei contra os vários pontos falhos do mencionado relatório.I. Porcentagem da população de pacientes portadores de câncer de pulmão cujos tumores albergam mutação ativadora de EGFRNeste resumo, a Comissão estima em 14,8% (p.22) a porcentagem da população de pacientes portadores de câncer de pulmão cujos tumores albergam mutação ativadora de EGFR no Brasil. Trata-se de uma estimativa ERRADA e SUB-ESTIMADA, a qual tem impacto em TODA a análise farmacoeconômica deste relatório. Decorre que há sério comprometimento da confiabilidade desta análise e dos resultados e conclusões do relatório.Vamos às referências brasileiras. Dados de nosso grupo, referentes a pacientes portadores de adenocarcinoma	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>pulmonar metastático sob seguimento no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo – SP, em 144 genotipagens do gene EGFR (obtidas por sequenciamento direto – método de Sanger) indicam prevalência de mutações ativadoras em 29,2% (vinte e três por cento) dos pacientes (42 em 144 amostras) (dados atualizados da referência 1). Outra publicação contendo dados nacionais, pelo grupo do Prof. Carlos E. Bacchi, relata prevalência semelhante (30,4%) ou 63 casos em 207 amostras testadas (2). Logo, o número estimado de pacientes com CPCNP e portadores das mutações do EGFR será por volta de 3 vezes maior. II. Sobrevida global como desfecho a ser avaliado na tomada de decisão de tratamento. É mencionado na p 25: “O plenário discutiu também sobre o desfecho ideal para o tratamento do câncer ser a sobrevida global, que significa tempo de sobrevida total a partir do diagnóstico. O desfecho que apresentou resultados significativos no caso do gefitinibe, no entanto, foi a sobrevida livre de progressão, a qual significa ausência de piora num determinado período de tempo, porém não relacionada à melhora do estado do paciente. Logo, considerando a incerteza associada à eficácia do medicamento, a magnitude limitada dos benefícios e o impacto orçamentário significativo, os membros do plenário da CONITEC, em sua 13ª reunião ordinária, não recomendaram a incorporação do gefitinibe no SUS para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático em pacientes com mutação da ativação do EGFR.” Novamente, o relatório mostra leitura desatenta, enviesada e incompleta da literatura. Na tabela 1, abaixo, transcrevo resultados de aumento de sobrevida livre de progressão (SLP) que são UNIFORMEMENTE observados em TODOS os estudos aleatorizados de fase III que compararam tratamento de primeira linha com quimioterapia ou inibidor de tirosina quinase do EGFR, nos pacientes diagnosticados com CPCNP avançado em populações ou enriquecidas para mutação em EGFR, ou somente contendo tumores albergando mutações ativadoras deste gene. Especificamente com gefitinibe, no estudo de Mok et al.(3), tal SLP foi 10 meses (hazard ratio 0,48, p<0,001), no estudo de Mitsudomi et al. (4), tal SLP foi 9,2 meses (hazard ratio 0,49, p<0,0001), e no estudo de Maemondo, tal SLP foi 10,4 meses (hazard ratio 0,36, p<0,001). É este desfecho (SLP) que deve ser tratado com o principal objeto de análise! Discordo frontalmente da comissão que este incremento seja de pequena magnitude, em especial se considerarmos outros desfechos, como ganhos de taxa de resposta e ganhos de qualidade de vida. Não se observa ganhos de sobrevida global (SG) nestes estudos de fase III 9-10. Entretanto, a grande maioria dos pacientes recebeu o inibidor de tirosina quinase do EGFR (EGFR-TKI) na falha da quimioterapia, e é este motivo que garante os bons resultados ao final da análise, em termos de sobrevida global. Em outras palavras, não houve diferença de SG pois a enorme maioria dos pacientes arrolados nestes ensaios clínicos, se foram tratados com EGFR-TKI de início, receberam quimioterapia na progressão de doença, e inversamente, se foram tratados com quimioterapia de início, receberam EGFR -TKI na progressão de doença. Ou seja, na ausência de tratamento com EGFR-TKI há SIM piora da SG! A análise desta Comissão não levou este importante fato em consideração. Tabela 1 – Estudos fase III comparando tratamento de primeira linha com quimioterapia ou TKI em CPCNP avançado em populações enriquecidas para mutação em EGFR. Referência n Fração de tumores com mutação de EGFR (%) TKI Taxa de resposta (%)* Sobrevida livre de progressão (meses)* TKI QT p TKI QT HR p Mok 3 1037 60 G 71 47 <0,001 10 6 0,48 <0,001 Mitsudomi 4 177 100 G 62 32 <0,0001 9,2 6,3 0,49 <0,0001 Maemondo 5 230 100</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>G 74 31 <0,001 10,4 5,5 0,36 <0,001Zhou6 165 100 E 83 36 <0,0001 13 4,6 0,16 <0,0001Rossell7 1275 100 E 55 11 <0,0001 9,7 5,2 0,73 <0,0001Yang8 345 100 A 56 23 <0,0001 11,1 6,9 0,58 0,0004* nos pacientes portadores de CPCNP albergando EGFR mutado; TKI: inibidor de tirosina-quinase do EGFR; QT: quimioterapia; HR: hazard ratio; G: gefitinibe; E: erlotinibe; A: afatinibeIII. Análise farmacoeconômica e análise de impacto orçamentário (a partir p.20)Vários pontos desta análise são falhos e estes dados precisam ser revistos por levarem a conclusões ERRÔNEAS. A saber:i. a porcentagem de pacientes cujos tumores albergam mutações ativadoras de EGFR é superior aos 10% considerados.ii. o custo total de gefitinibe é superestimado, pois uma fração considerável dos pacientes (20% ou mais), não necessitam de 250 mg/d, mas sim de doses menores, fato observado na nossa prática diáriaiii. a análise deve ser restrita a SLP, o desfecho principal dos estudos a partir dos quais foram extraídas as informações para estimar as probabilidades de transição entre os estados.iv. no cenário utilizado, não se levou em conta o fator complicação clínica decorrente da progressão mais rápida no braço tratado com quimioterapia. Estes pacientes são frequentemente internados e representam custo consideravelmente alto (antibioticoterapia, suporte clínico, leitos hospitalares). Este fator precisa ser incorporado na análise, e não o foi! Sem contar dias perdidos de trabalho, absenteísmo por efeitos colaterais, entre outros inconvenientes da aplicação de quimioterapia endovenosa.v. estudos outros de farmacoeconomia mostram que devemos SIM optar por EGFR-TKIs em primeira linha no tratamento dos pacientes portadores de tumores que albergam as mutações ativadoras de EGFR, mesmo levando em consideração o preço da genotipagem11.Concluo que o exposto em Considerações Finais e Recomendação (p.24-25) são afirmativas que precisam ser seriamente revistas por pareceristas com sólida experiência no trato de pacientes com câncer de pulmão. O exposto no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC–62 intitulado “Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha”, de autoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC de modo algum pode ser aceito como definitivo, principalmente pela falha na seleção do desfecho de sobrevida global como definido pela comissão. A incorporação de agentes EGFR-TKI como erlotinibe e gefitinibe no rol de procedimentos cobertos pelo SUS, absolutamente necessária, já está atrasada em relação a outros países e é um passo para a necessária individualização do tratamento no paciente com câncer de pulmão, com melhoras significativas na quantidade e na qualidade de vida12 nestes diagnosticados com mutações ativadoras do gene EGFR.1. Takahashi TK, Soares IC, Marini AM et al. EGFR activating mutations in NSCLC: importance of routine testing. In: 5th Latin American Conference on Lung Cancer, 2012, Rio de Janeiro. Journal of Thoracic Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer - LWW, 2012. v. 7. p. 129.2. Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. Clinics 2012;67:419-24.3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New Engl J Med 2009; 361:947-57.4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010;11:121-8.5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. New Engl J Med.2010;</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		362:2380-8.6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:735-42.7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.8. Yang JCH, Schuler MH, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin at first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).9. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011;29:2866-74.10. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009;361:958-67.11. Brown T, Boland A, Bagust A et al. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Health Technol Assess 2010 (Suppl. 2):71-912. Chen G, Feng J, Zhou C et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2013 Mar 1. [Epub ahead of print]	
07/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Incorporção de Gefitinibe para tratamento de primeira linha para câncer de pulmão não pequenas células.	-
07/05/2013	Ministério da Saúde	Consultas Públicas nº 16/2013 e 17/2013Contribuições aos Relatórios de Recomendações 62 e 63 e da CONITECParecer 62 - Solicitação de incorporação do gefitinibe para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha.Parecer 63 - Solicitação de incorporação do erlotinibe para câncer de pulmão de não pequenas célulasAs contribuições aos Relatórios de Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS - CONITEC 62 e 63 serão realizadas conjuntamente, uma vez que são as mesmas indicações de tratamento, para a mesma população. Ambas as drogas apresentam o mesmo mecanismo de ação, sendo também analisadas de forma indistinta pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde.Ambos os Relatórios apresentam alguns equívocos graves em sua elaboração. Basicamente, estes dizem a respeito ao desfecho avaliado (sobrevida global em um cenário em que ocorre crossover de tratamentos), à análise de custo efetividade sem considerar o custo do teste e as linhas subsequentes de tratamento e à seleção equivocada de estudos clínicos.Ao se analisar a	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>incorporação de novos tratamentos para um câncer metastático, um dos desfechos mais importantes a ser considerado de fato é o aumento da sobrevida global (SG). Em certas situações, porém, este desfecho pode não ser apropriado¹. Este é o caso do tratamento com inibidores de tirosina kinase anti-EGFR (TKIs) erlotinibe e gefitinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células metastático e mutação ativadora do EGFR. Com exceção do First-SIGNAL, em todos os outros estudos randomizados fase III o objetivo primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP)²⁻⁸. A razão para isso é que, após a progressão, os pacientes destes protocolos de pesquisa poderiam receber os TKIs, que eram drogas já aprovadas para esta indicação. Isto é o que se chama de cruzamento (do inglês crossover). Este cruzamento ocorreu em todos estes estudos, variando de 64 até 98,5% dos casos. Desta forma, o benefício demonstrado, nos seis estudos clínicos randomizados fase III e na metaanálise⁹, que foi o aumento estatisticamente significativo da SLP nos pacientes com mutação no EGFR tratados em primeira linha com TKIs isoladamente deve ser analisado em conjunto com outros fatores, como taxa de resposta, qualidade de vida e custo efetividade. Em relação à resposta, todos os seis estudos randomizados fase III mostraram taxas significativamente maiores de redução de lesões alvo com o tratamento com TKIs (55 a 82,9%) em comparação ao tratamento com quimioterapia, o que foi também confirmado pela metaanálise. Dos seis estudos randomizados, quatro avaliaram a qualidade de vida dos pacientes, sendo constatado que esta foi significativamente melhor nos pacientes que receberam TKIs^{4,5,6,9}. A qualidade de vida é um desfecho muito importante para pacientes com câncer. Esta provavelmente foi melhor nos pacientes tratados com TKIs devido à maior taxa de resposta e menor toxicidade, em comparação ao tratamento com quimioterapia. A fim de se avaliar a custo-efetividade, é fundamental ter em consideração que, para o tratamento em primeira linha com TKIs, deve-se selecionar uma população específica, que são os pacientes com mutação ativadora do EGFR (mutados). Desta forma, para que seja possível fazer esta seleção, deve-se pesquisar a presença de mutações no EGFR em todos os pacientes com adenocarcinoma de pulmão metastático em que se considera algum tratamento antitumoral. Com esta estratégia, há um grupo de pacientes (mutados) que pode se beneficiar da realização deste teste, pelos já citados benefícios do tratamento de primeira linha com TKIs. Por outro lado, há o outro grupo de pacientes (não mutados) que não se beneficiam da realização do teste, uma vez que não receberão TKIs na primeira linha. Nas análises de custo-efetividade apresentadas nos relatórios da CONITEC, não foi estimado o custo deste teste. Mas o equívoco primordial destas análises foi comparar simplesmente o tratamento de primeira linha com os TKIs com a quimioterapia. Tal comparação ignora, sem qualquer justificativa, o fato de que o tratamento com TKIs em segunda ou terceira linha mostrou aumento de sobrevida global, independente da presença de mutação, em estudo fase III randomizado¹⁰, devendo assim ser considerado um tratamento subsequente padrão. Ou, com outras palavras, não foi considerado o custo com o tratamento com TKIs após falha à primeira linha de tratamento. Para avaliar se os possíveis benefícios em oferecer TKIs em primeira linha para pacientes mutados compensariam os custos de se fazer o teste de mutação uma população que não seria tratada com estas drogas (não-mutados), de Lima Lopes e cols. desenvolveram um modelo analítico¹¹. Neste estudo, ao contrário das análises apresentadas nos relatórios da CONITEC, são considerados os tratamentos após falha à primeira linha. Foi realizada a comparação entre duas estratégias de</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>tratamento. Na primeira, seria feito o teste de mutação para toda a população: os pacientes mutados seriam tratados com gefitinibe em primeira linha e depois com quimioterapia; para os não-mutados, o tratamento seria apenas quimioterapia. Na segunda estratégia, nenhum paciente seria testado: todos receberiam quimioterapia na primeira linha e, após a falha a esta, TKIs. A primeira estratégia mostrou-se a com o menor custo e com a maior efetividade, independente da prevalência de pacientes mutados. Quanto à seleção dos estudos adicionais realizada pela Secretaria-executiva da CONITEC, todos eles são inadequados, uma vez que não analisam especificamente a população alvo e o tratamento a ser oferecido, que é o uso de TKIs em primeira linha, de forma isolada (ou seja, não concomitante à quimioterapia) para pacientes mutados. Em conclusão, não há de fato comprovação de aumento de sobrevida global em estudos clínicos randomizados fase III com o tratamento com TKIs em primeira linha em pacientes mutados. Todavia, é fundamental ter em conta que parcela bastante expressiva dos pacientes destes estudos recebeu este mesmo tratamento em linhas subsequentes. Além disso há evidências estatisticamente significativas e clinicamente importantes nestes trabalhos em relação à sobrevida livre de progressão, à taxa de resposta e à qualidade de vida. Por estes motivos, é possível afirmar que há inegável benefício em se oferecer este tratamento a este grupo de pacientes. Todos os estudos adicionais selecionados pela Secretaria-executiva da CONITEC devem ser retirados dos relatórios, por não se enquadrarem na população alvo e no tratamento em questão. Deve ser considerada nos Relatórios de Recomendações a viabilidade de se fazer o teste da mutação do EGFR em pacientes atendidos pelos SUS, principalmente em termos operacionais. Quanto às análises de custo-efetividade, estas devem ser refeitas, de forma mais elaborada, considerando-se não somente os custos do teste da mutação para toda a população com adenocarcinoma de pulmão metastático elegível para tratamento antitumoral, mas principalmente os custos com os tratamentos após a falha à primeira linha, incluindo o uso de TKIs. Mais apropriado seria avaliar, em conjunto, a incorporação de erlotinibe e gefitinibe ao tratamento do câncer de pulmão no SUS, independente da linha em que serão usados. Considerando o custo elevado destes tratamentos e que as próprias indústrias farmacêuticas estão propondo sua incorporação, é fundamental discutir com as mesmas a redução do preço ou formas de cofinanciamento, a exemplo do que já ocorre em alguns países.</p> <p>Referências</p> <p>Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 77(3):475-81, 2012</p> <p>Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> 361:947-957, 2009</p> <p>Han JY, Par K, Kim SW, et al: First-SIGNAL: First-line single-agent irstressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. <i>J Clin Oncol</i> 30:1122-1128, 2012</p> <p>Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. <i>N Engl J Med</i> 362:2380-2388, 2010</p> <p>Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 11:121-128, 2010</p> <p>Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al: Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). <i>J Clin Oncol</i> 30:485s, 2012 (suppl; abstr</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>7521)Zhou C, Wu YL, Chen G, et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 12:735-742, 2011Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.Gao G, Ren S, Li A et al: Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. Int J Cancer 2012 Sep 1;131(5)Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, et al: Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/ paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). J Thorac Oncol 6:1872-1880, 2011Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32de Lima Lopes, G, Segel, JE, Tan, DSW, Do, YK, Mok, T, Finkelstein, EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. Cancer 2012;118:1032-9</p>	
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>Quando se seleciona os pacientes com câncer de pulmão avançado através da pesquisa de mutação do EGFR se consegue selecionar quais que mais irão se beneficiar do tratamento com os inibidores de tirosina kinase (seja o Gefitinibe ou o Erlotinibe). Espera-se que a porcentagem dos pacientes que apresentem a mutação do EGFR na população brasileira seja pequena, o que fará com que apenas um número restrito de pacientes utilizem esta classe medicamentos (o impacto econômico não será tão elevado).Estes pacientes, (quanto corretamente selecionados) além de apresentarem uma resposta superior à quimioterapia convencional, apresentam uma toxicidade muito inferior (quando comparado com quimioterapia). Ao se avaliar os custos de um tratamento, deveria se considerar também os custos de uma possível internação hospitalar por toxicidade (mais comuns com o tratamento quimioterápico). Com o "cross over" apresentado nos estudos, muitas vezes é difícil de se comprovar um ganho de sobrevida global.O próprio NICE (National Institute for Health and Care Excellence - www.nice.org.uk), que avalia a inclusão de novas tecnologias e que, habitualmente leva em consideração se esta tecnologia é custo efetiva, recomenda tanto o Gefitinibe, quanto o Erlotinibe como opções no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático nos casos em que há mutação do EGFR e após negociação do preço da medicação com o fabricante. Este mesmo caminho poderia ser uma solução, considerando a realidade brasileira de do SUS.Mesmo sabendo que a experiência pessoal tem pouca validade, eu como oncologista clínico já presenciei respostas espetaculares com o uso de tirosina kinase em pacientes portadores de câncer de pulmão metastático (respostas nunca antes vistas com quimioterapia, com uma toxicidade muito menor ao tratamento), nos casos em que os pacientes foram bem selecionados.</p>	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
08/05/2013	Instituição de ensino	artigo fase 3	Clique aqui
08/05/2013	Empresa	A empresa AstraZeneca entende que os inibidores de TKI são um avanço na terapêutica do câncer de Pulmão não pequenas células em pacientes com mutação com benefícios superiores a QT tradicional. Assim, em documento em anexo sugerimos:Criação de uma APAC com o valor de R\$ 200,00 para realização do teste de mutação do EGFR e identificação dos pacientes elegíveis ao tratamento com Gefitinibe no SUS;*Criação de uma APAC com o valor mensal de R\$ 2.293,10 para incorporação do tratamento com Gefitinibe para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado com mutação do EGFR em primeira linha no SUS;Em documento anexo desenvolvemos mais a proposta, apresentamos novo estudo de custo efetividade, impacto orçamentário e estamos dispostos a uma apresentação desta pessoalmente.	Clique aqui
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	Estudos clínicos que há benefício com o uso de gefitinibe em pacientes com tumor de pulmão metastaticos, em 1a linha, na presença de mutação de EGFR	Clique aqui
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	A oncologia clínica avançou muitos anos com a tentativa de individualizarmos a terapia nos casos de câncer avançados. O valor da pesquisa de receptores de estrogênio , progesterona , Her 2, mutação em K RAS e também de EGFR é um caminho sem volta. Dessa forma conseguimos individualizar o tratamento no sentido de ter um valor preditivo de resposta e consequentemente dar a droga ideal, com perfil de resposta e efeitos colaterais muito bem definidos. O desejo de toda a terapia oncológica é que neste tratamento consigamos melhorar a sobrevida livre de doença, a sobrevida global e com o mínimo de efeitos colaterais. Essas medidas tem impacto direto na qualidade de vida. Com esse novo entendimento do tratamento oncológico passou se a dar muito mais importância a sobrevida livre de doença do que a sobrevida global, porque novos tratamentos subsequentes puderam ser oferecidos a casos anteriormente com piora clínica muito rápida. Passou se a ter oportunidade de oferecermos uma segunda, terceira ou até quarta linha de esquema quimioterápico. Também visualizamos que alguns tipos histológicos tem uma importância muito grande em relação ao prognóstico , como é o caso do adenocarcinoma de pulmão. Através dessa análise ,tem impacto direto a aprovação da droga Gefitinibe no tratamento disponível para o SUS como primeira linha nos casos de adenocarcinoma de pulmão, estágio IV , com bom performance status e com pesquisa de mutação de EGFR positiva . Do ponto de vista ético, já é necessário fazer a pesquisa como primeira terapia nos casos de Câncer de pulmão avançado com o tipo histológico de adenocarcinoma.	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>Hoje nos casos mutados com essa droga conseguimos melhora significativa na taxa de resposta(nunca vistos) e no performance status dos pacientes tratados , com ganho também significativo na sobrevida livre de doença. Essa sequencia de tratamento também permitiu conforme acima mencionado termos acesso a outras linhas de tratamento e no conjunto de todos esses esquemas aí sim ter ganho significativo na sobrevida global(alguns casos com sobrevida de 13 a 16 meses(nunca antes atingido).O raciocínio que deveria ser tentado pela saúde pública é tentar disponibilizar a droga a um custo menor, como já acontece com outras drogas já usadas no SUS(Capecitabina, Imatinibe, Rituximabe e Transtuzumabe).Sou oncologista clínico com graduação em oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer(INCA) há 13 anos e atuo hoje no mercado público(Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG) e privado.Atenciosamente,Alexander Mol Papamolpapa@hotmail.com(31)91986479Quanto à importância da mutação do EGFR, o estudo IPASS randomizou 1.217 pacientes asiáticos, não fumantes ou ex-fumantes leves, para receber tratamento de primeira linha com gefitinibe, 250 mg/dia, ou carboplatina e paclitaxel. A SLP foi estatisticamente superior no grupo que recebeu gefitinibe (HR=0,74; IC de 95%: 0,65-0,85; p<0,001). Análise de subgrupo demonstrou que o benefício na SLP ocorreu devido ao efeito do inibidor de tirosina quinase nos portadores de mutação do EGFR (SLP mediana de 9,6 versus 6,3 meses para gefitinibe versus carboplatina e paclitaxel, respectivamente, p<0,001). Em contrapartida, pacientes sem mutação do EGFR tiveram uma SLP mediana de somente 1,5 mês com gefitinibe versus 5,5 meses com QT (p<0,001). A SG foi semelhante nos grupos que receberam gefitinibe ou QT, tanto para os pacientes com mutação do EGFR como para aqueles sem essa mutação [N Engl J Med 361:947, 2009; J Clin Oncol 29:2866, 2011]. Nesse estudo, ficou claro que a pesquisa dessa mutação constitui a única forma adequada de selecionarmos indivíduos que poderão receber um inibidor de tirosina quinase em primeira linha. Três outros estudos asiáticos com gefitinibe versus QT [N Engl J Med 362:2380, 2010; Lancet Oncol 11:121, 2010; J Clin Oncol 30:1122, 2012] corroboram a superioridade, na primeira linha, de inibidores de tirosina quinase em pacientes com mutação do EGFR, no que se refere à SLP.</p>	
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	A favor da incorporacao	-
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	DOCUMENTO EM ANEXO.	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>Pacientes com adenocarcinoma de pulmão com mutação de EGFR e doença avançada(estádio IIIB ou IV)apresentam indicação de tratamento de 1a linha com inibidor de tirosina quinase com gefitinibe.Dados de estudo de fase III como o IPASS apresentam taxa de resposta de até 84% em pacientes com mutação do éxon 19(taxa de resposta não descrita em tratamento com quimioterapia que atingem no máximo cerca de 40%),com alívio sintomático quase que imediato em cerca de 7 dias,vale ressaltar que taxa de resposta é de fundamental importância para os pacientes com ca de pulmão que em geral(cerca de 60 a 70%) simplesmente não apresentam quaisquer tipo de resposta com piora sintomática e sobrevida em torno de 4 a 6 meses quando utilizam de tratamento quimioterápico.Além dessa alta resposta objetiva atingida nessa população, há evidente ganho na sobrevida livre de progressão e na sobrevida global que atinge cerca de 26 meses(não vista anteriormente em nenhum outro estudo de fase III).Para quimioterapia a mediana máxima atingida na associação de Taxol+Carboplatina+Bevacizumabe foi de 12 meses.Vale ressaltar que independente da população estudada se asiática ou ocidental ,os pacientes com mutação EGFR apresentam essas taxas de resposta e sobrevida livre de progressão e global.Os manuais de condutas da SBOC(Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica) e NCCN apresentam como indicação de 1a linha nesses pacientes com adenocarcinoma de pulmão com mutação de EGFR a utilização de monoterapia com gefitinibe na dose de 250 mg via oral uso diário.Existe um boa tolerância com baixa toxicidade se restringindo em geral a acne de grau II ou III,com menor toxicidade que a quimioterapia.Dve ser discutida uma forma de cobertura da pesquisa da mutação do EGFR,podendo ser solicitado a participação da empresa detentora da patente do Iressa(Astra Zeneca) na cobertura do exame ,fato que já ocorre no sistema suplementar a despeito de proporção relativamente baixa dessa positividade na população brasileira(cerca de 15%).Outro ponto que deve ser discutido é a redução do preço do custeio da medicação e distribuição centralizada já em curso com Glivec e Herceptin a despeito do diminuto reembolso mensal realizado pelo SUS para os serviços de oncologia na dispensação de Glivec(R\$ 17,00) e na realização da infusão venosa do Herceptin(R\$34.00) ,o que não cobre custo mínimos e a inexistência de estudos que sustentem esses valores pagos pelo Ministério da Saúde aos Unacons e Cacons.</p>	<p>Clique aqui</p>