

NOTA TÉCNICA Nº 3760/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5003600-55.2024.4.03.6119
- 1.3. Data da Solicitação: 20/06/2024
- 1.4. Data da Resposta: 28/06/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 12/09/1979 – 44 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia do estroma gastrointestinal metastático para o fígado – CID10 C16

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
AVAPRITINIBE 100MG
- 4.2. Princípio Ativo: AVAPRITINIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: sem aprovação pela ANVISA
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há.

4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O paciente tem uma neoplasia gástrica com metástases hepáticas e que não obteve resposta adequada com duas linhas de tratamento anti-neoplásico. Neste cenário oncológico, não se discute possibilidade de cura, mas apenas de estabelecimento de qualidade de vida e palição de sintomas que promovam sofrimento, além de ser fundamental a discussão com pacientes e familiares sobre futilidades terapêuticas.

Apesar de os documentos mencionarem a mutação presente nas células cancerígenas, não há menção sobre o estado clínico do paciente, seu prognóstico e discussões acerca do estabelecimento de cuidados paliativos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O estudo em questão citado como referência para embasar o medicamento avapritinibe é um ensaio clínico de fase 1. Ensaio clínico de fase 1 têm como objetivo avaliar a segurança de um determinado medicamento, determinar a dose segura a ser utilizada em seres humanos e determinar características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento em questão. Ensaio clínico de fase 1 não permitem absolutamente nenhuma conclusão sobre a utilidade clínica.

Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 sobre o medicamento em questão. O estudo VOYAGER recrutou pacientes com neoplasias gástricas estromais com mutações nos genes KIT ou PDGFRA. Duzentos e quarenta pacientes foram randomizados para receber avapritinibe e 236 pacientes foram randomizados para receber regorafenibe. O desfecho primário do estudo foi sobrevida livre de doença. Não houve diferença entre os dois grupos (hazard ratio, 1.25; 95% CI, 0.99 to 1.57; 4.2 v 5.6 meses; P = .055), com maiores taxas de event adverso no grupo que recebeu avapritinibe.

O tratamento de uma neoplasia tem como objetivo primário prover a cura. Quando a cura não é possível, objetiva-se que haja o maior tempo de sobrevida global, ou seja, o tempo total de vida da pessoa que recebeu determinado medicamento consiga ser maior do que o tempo daqueles que não o receberam. Almeja-se ainda que haja associadamente um ganho na qualidade de vida, e não somente um maior tempo de vida. Sincronicamente, como neoplasias costumam provocar diversos sintomas que prejudicam a vida da pessoa, o cuidado ainda envolverá o controle das manifestações da doença e dos tratamentos instituídos, ou seja, o estabelecimento de cuidados paliativos.

Quando não há possibilidade de cura ou de ganho da sobrevida global, os tratamentos instituídos farão, então, parte de um cuidado paliativo daquela pessoa com neoplasia. Infelizmente, isso ainda é uma conversa e uma realidade difícil com a qual médicos e pacientes têm que lidar.

Quando se desenvolve um ensaio clínico, as estimativas estatísticas prévias à sua realização e os cálculos que se seguem a partir dos dados coletados são determinados de acordo com o chamado "desfecho primário". Isso significa que um determinado ensaio clínico é programado para de fato descobrir o impacto de um tratamento sobre o desfecho primário. Aquilo que se observa nos desfechos secundários não possui necessariamente o mesmo grau de certeza estatística.

Nesse sentido, nas últimas décadas, foi frequente que os ensaios clínicos envolvendo medicamentos anti-neoplásicos passaram a utilizar um desfecho primário denominado "tempo livre de progressão de doença". Simultaneamente, o desfecho "ganho de sobrevida global" passou a ser um desfecho secundário dos estudos e, frequentemente, pouco discutido nas publicações. Com isso, novos anti-neoplásicos conseguiram gerar publicações com resultados "positivos", indicando que eles promoveriam maior tempo livre da doença neoplásica.

A progressão da doença neoplásica é definida de acordo com o tipo de neoplasia e a publicação. Por exemplo, uma neoplasia sólida pode ser considerada como sem progressão enquanto o seu crescimento não ultrapassar uma determinada porcentagem em relação ao tempo inicial. Portanto, o tempo livre da progressão da doença representa o tempo que se passou até que aquela determinada neoplasia tenha alcançado um valor arbitrariamente definido por médicos/pesquisadores.

A ideia de que um anti-neoplásico possa aumentar o tempo até que haja progressão da doença neoplásica permite a elaboração de uma estratégia de propaganda interessante, tanto voltada para médicos, como para pacientes.

Contudo, sabe-se que o "tempo livre de progressão da doença" não se correlaciona com o "ganho de sobrevida", tanto que frequentemente os resultados das publicações demonstram uma discordância entre esses resultados, e foi justamente isso que motivou a retirada do "ganho de sobrevida" como o desfecho primário. Sendo assim, surge o questionamento de médicos, pesquisadores e até mesmo da CONITEC quando avalia novos quimioterápicos: qual seria o real benefício de se obter um aumento do "tempo livre de progressão da doença" se não há "ganho de sobrevida"?

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Ressalta-se ainda que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em

<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”. O fornecimento, pelo Estado, de medicamentos sem registro na ANVISA, de acordo com o entendimento do STF, só pode ocorrer em casos excepcionais. O Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamentos experimentais e a ausência de registro na ANVISA impede, como regra geral, o fornecimento de medicamento por decisão judicial. É possível, excepcionalmente, a concessão judicial de medicamento sem registro sanitário, em caso de mora irrazoável da ANVISA em apreciar o pedido (prazo superior ao previsto na Lei nº 13.411/2016), quando preenchidos três requisitos:

- (i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras);
- (ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e
- (iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil.

As ações que demandem fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA deverão necessariamente ser propostas em face da União.

No entanto, tudo isso perde a razoabilidade diante do fato de a evidência científica existente indicar a ausência de benefício do remédio.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- (x) SIM, com potencial risco de vida
- () SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
- () NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, Cassier PA, Mir O, Eskens F, Tap WD, Rutkowski P, Chawla SP, Trent J, Tugnait M, Evans EK, Lauz T, Zhou T, Roche M, Wolf BB, Bauer S, George S. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant

gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):e418. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30489-7. PMID: 32615108.

Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, Patel S, Zhou Y, von Mehren M, Hohenberger P, Villalobos V, Brahmi M, Tap WD, Trent J, Pantaleo MA, Schöffski P, He K, Hew P, Newberry K, Roche M, Heinrich MC, Bauer S. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 1;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34343033; PMCID: PMC8478403.

Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

<https://www.migalhas.com.br/quentes/302836/stf--estado-so-deve-fornecer-medicamentos-sem-registro-na-anvisa-em-casos-excepcionais>

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP