Dados da UAT

Nº da UAT: 150

Tecnologia em saúde: Sotorasibe

Indicação de uso: Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

Esta UAT trata de proposta de incorporação do medicamento antineoplásico oral sotorasibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.
Conforme o PTC do proponente, "Mundialmente, o CP é a principal causa de morte por câncer e a segunda neoplasia mais incidente, representando um total de 2,2 milhões de novos casos, o que equivale a 11,4% de todos os diagnósticos de câncer em 2020. Entre os homens, é o câncer mais prevalente, com 1,4 milhão novos casos estimados e taxa de incidência de 31,50 casos por 100 mil homens. Entre as mulheres, ocupa a terceira posição com 771 mil novos casos estimados, resultando em uma taxa de incidência de 14,60 por 100 mil mulheres.(...) As mutações no gene KRAS ocorrem com mais frequência nos códons 12 e 13 e são tipicamente mutuamente exclusivas com outras mutações, como EGFR e ALK. A mutação no códon 12 (alteração de uma única base na posição 12) provoca mudanças estruturais no KRAS, resultando em sua ativação contínua. Especificamente, a mutação KRAS G12C é uma mutação pontual que substitui glicina por cisteína no códon 12. Essa substituição afeta a sinalização celular subsequente, promovendo a proliferação e a sobrevivência das células. Em populações ocidentais com CPCNP, a prevalência da mutação KRAS G12C é de aproximadamente 12%-14% (40%-50% de todas as mutações em KRAS). Em pacientes com tumores que apresentam a mutação KRAS G12C, essa alteração foi identificada como a principal na maioria dos casos, indicando a mutação driver predominante nesses pacientes. Assim, a identificação dessa alteração molecular-alvo e a implementação de uma terapia guiada no tratamento do CPCNP avançado ou metastático possibilitam a individualização do tratamento e, consequente, aumento da probabilidade de sucesso no tratamento."

Tecnologia em saúde:

Sotorasibe.
Registro ANVISA: 102440021, válido.
Consulta ao bulário ANVISA em: 16/12/2024.
Conforme bula:
Mecanismo de ação
O sotorasibe é um inibidor potente e altamente seletivo de KRASG12C, que se liga, de forma covalente e irreversível, à cisteína exclusiva de KRASG12C. A inativação do KRASG12C pelo sotorasibe bloqueia a sinalização e a sobrevida das células tumorais, inibe o crescimento das células e promove a apoptose seletivamente em tumores que apresentam KRASG12C, um impulsionador oncogênico de tumorigênese em vários tipos de câncer. A potência e seletividade do sotorasibe são melhoradas pela ligação exclusiva ao compartimento P2 e à ranhura de superfície His95, bloqueando a proteína em um estado inativo que impede a sinalização a jusante sem afetar o KRAS tipo selvagem.

Indicação única de bula: é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Apresentação: Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 2 frascos com 120 comprimidos cada. Comprimidos de 120 mg revestidos em embalagens com 30 blisters com 8 comprimidos cada.

Dose recomendada: 960 mg (oito comprimidos de 120 mg) via oral uma vez por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, é preciso confirmar a presença da mutação KRAS G12C usando um teste validado antes de iniciar o uso do LUMAKRAS.
Os pacientes devem ser monitorados quanto à função hepática (ALT, AST, bilirrubina total) antes do início de LUMAKRAS e durante o tratamento conforme clinicamente indicado e as reações adversas mais comuns foram diarreia (34%), náuseas (25%) e fadiga (21%).

Tecnologia alternativa:

Docetaxel isolado ou combinado com ramucirumabe que são um quimioterapico e um imunobiológico injetavéis, respectivamente, com indicação em bula para o CPNPC e, portanto, com cobertura na saúde suplementar.
O ECR identificado na busca por evidências utilizou como comparador o docetaxel isolado.

Síntese das evidências científicas:

Estratégia PICO
P: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado e positivo para mutação KRAS G12C (CPNPC KRAS G12C +) e que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior
I: Sotorasibe
C: Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar
O: Primários - Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Eventos adversos graves;
Secundários - Quaisquer eventos adversos; Qualidade de vida; Taxa de resposta completa.
T: Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
Foi incluído o estudo CodeBreak 200 (9 publicações), além de um estudo em andamento (NCT06333678). Destaca-se que o estudo CodeBreak 200 foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições tendo sido escolhidas as duas referências mais recentes para o relato: o de Langen et al. (2023) como estudo principal, um artigo completo com dados de SLP, SG, qualidade de vida e segurança e Waterhouse et al. (2024), um artigo completo com dados de qualidade de vida.
Características do ECR CodeBreaK 200 [NCT04303780]:
ECR fase III, aberto, randomizado para sotorasibe versus docetaxel, 22 países e 148 centros. Pacientes: Adultos com CPNPC avançado com mutação em KRAS-G12C e com progressão da doença após uso de quimioterapia a base de platina ou inibidores PD-1 ou PD-L1. N = 345 pacientes randomizados, 171 no grupo sotorasibe e 174 no grupo docetaxel.
Intervenção: Sotorasibe (960mg oral 1x/dia) e comparador o Docetaxel (endovenoso 75 mg/m2 de superfície corporal a cada 3 semanas).
Desfecho primário foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e os secundários foram a Sobrevida global (SG), Taxa de Resposta Global (TRG), Tempo para deterioração e change mudança do baseline até semana 12: dispneia tosse, dor no peito, estado de saúde global e funcionalidade física avaliados conforme EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-LC13; Duração da resposta, Taxa de controle da doença, Tempo para resposta.

Resultados:
SG: População total (N=345).
HR 1,01 [IC 95% 0,77 a 1,33] com IC compatível com redução de 23% a um aumento de 33% do risco de morte com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel.
Com aproximadamente 17,7 meses de tempo mediano de acompanhamento, a mediana da sobrevida global foi de 10,6 meses (IC 95% 8,9 a 14,0) no grupo sotorasibe e 11,3 meses (IC 95% 9,0 a 14,9) no grupo docetaxel.
SLP: População total (N=345).
A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses (IC 95%, 4,3 até 7,8) no grupo sotorasibe e 4,5 meses (IC 95%, 3,0 a 5,7) no grupo docetaxel. HR 0,66 [IC 95% 0,51 a 0,86] com IC compatível com redução de 14% a 49% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de sotorasibe comparado à docetaxel.
QUALIDADE DE VIDA: População total (N=175). DM 6,93 [IC 95% 3,66 a 10,19] (least squares means of change differences) com IC compatível com aumento de 3,66 a 10,19 pontos na escala Global health status da EORTC

clinicamente significativa é 7).
A mediana do tempo para a deterioração, avaliado pela escala Global health status da EORTC QLQ-C30, foi de 9,3 semanas no grupo sotorasibe e 6,6 semanas no grupo docetaxel. HR 0,69 [IC95% 0,53 a 0,91] com IC compatível com redução de 47% a 9% no risco de deterioração da qualidade de vida conforme a escala Global health status da EORTC QLQ-C30 (De Langen et al., 2023). Continua na análise técnica.

Síntese das informações econômicas:

O proponente apresentou uma avaliação econômica em saúde, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira e com horizonte de 20 anos, utilizando um modelo de sobrevida particionado para comparar o sotorasibe a esquemas com docetaxel. Segundo a análise, o custo total do sotorasibe foi inferior ao do docetaxel + ramucirumabe e superior ao do docetaxel isolado, com ganhos de efetividade de 0,29 AVAQs versus docetaxel e 0,08 AVAQs versus docetaxel + ramucirumabe, sendo dominante em relação a este último e apresentando uma razão de custo-utilidade incremental elevada frente ao docetaxel isolado (razão de custo-utilidade incremental de R$ 1.408.707,00 por AVAQ).

O recálculo do IO estimou que a introdução do sotorasibe na saúde suplementar geraria um impacto orçamentário incremental de R$ 35,8 milhões em 5 anos, com média anual de R$ 7,15 milhões, considerando uma difusão de 40% a 70% e uma população média de 145 pacientes elegíveis. Ao incluir os custos de testagem, o impacto orçamentário acumulado no mesmo período aumenta para R$ 46,0 milhões, com média anual de R$ 9,21 milhões.

Capacidade instalada:

Já consolidada.

Análise técnica:

Continuação dos resultados do ECR em qualidade de vida:
A qualidade de vida apresentou declínio 5 dias após o início do tratamento com docetaxel e se manteve estável com o sotorasibe; conforme indicado pela mudança média em relação ao início no escore EQ-5D VAS (-8,4, DP 20,8 com doxetacel vs 1,5, DP 15,9 com sotorasibe). O escore médio do EQ-5D VAS indicou um declínio na qualidade de vida com docetaxel (-5,8) vs sotorasibe (2,2) na semana 12 (Waterhouse et al. 2024).
EVENTOS ADVERSOS GRAVES: População total (n=320). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou pior foram relatados em 56/169 (33%) pacientes no grupo sotorasibe e em 61/151 (40%) pacientes no grupo docetaxel com RR 0,82 [IC95% 0,61 a 1,09] e IC compatível com redução de 39% a aumento de 9% na incidência de eventos adversos graves com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel

No grupo sotorasibe os eventos adversos relacionados ao tratamento grau =3 mais comuns foram diarreia (n=20 [12%]), e aumento de alanina aminotransferase (ALT - n=13 [8%]) e aspartato aminotransferase (AST - n=9 [5%]). Todos estes eventos adversos relacionados ao tratamento grau =3 se resolveram após interrupção de dose, redução de dose ou ambos. No grupo docetaxel os eventos adversos relacionados ao tratamento grau =3 mais comuns foram neutropenia (n=18 [12%]), fadiga (n=9 [6%]), e neutropenia febril (n=8 [5%]). EAs fatais foram registrados em 37 (22%) pacientes no grupo de tratamento com sotorasibe, sendo 1 (1%) identificado pelos pesquisadores como relacionado ao tratamento, e em 18 (12%) pacientes no grupo de tratamento com docetaxel, sendo 2 (1%) identificados pelos pesquisadores como relacionados ao tratamento (dado extraído tabela 2 do artigo).

Quaisquer eventos adversos: População total (n=320).
Foram reportados quaisquer eventos adversos, independentemente da causa e do grau, em 98% (166/169) pacientes no grupo sotorasibe e em 98% (148/151) pacientes no grupo docetaxel. RR 1,0 [IC95% 0,97 a 1,03] com IC compatível com redução de 3% a aumento de 3% na incidência de quaisquer eventos adversos com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel.
Utilizando a ferramenta da Cochrane (ROB versão 1) consideraram o estudo CodeBreak 200 com alto risco de viés em domínios como mascaramento de participantes e equipe (todos os desfechos avaliados, exceto SG), mascaramento de avaliadores (desfechos EA, EAG e qualidade de vida) e dados incompletos (todos os desfechos avaliados).
A certeza da evidência variou de baixa (SLP e Quaisquer eventos adversos) a muito baixa (SG, EAS graves e Qualidade de vida).
Não avaliado pela CONITEC, recomendação de não reembolso pelo CDA (Canadá) , PBS (Austrália) e HAS (França), incorporado provisoriamente pelo SMC, incorporado com acordo de coleta de dados adicionais pelo

NICE (Inglaterra).

O proponente apresentou uma avaliação econômica em saúde, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira e com horizonte de 20 anos, utilizando um modelo de sobrevida particionado para comparar o sotorasibe a esquemas com docetaxel. Segundo a análise, o custo total do sotorasibe foi inferior ao do docetaxel + ramucirumabe e superior ao do docetaxel isolado, com ganhos de efetividade de 0,29 AVAQs versus docetaxel e 0,08 AVAQs versus docetaxel + ramucirumabe, sendo dominante em relação a este último e apresentando uma razão de custo-utilidade incremental elevada frente ao docetaxel isolado (razão de custo-utilidade incremental de R$ 1.408.707,00 por AVAQ).

O recálculo do IO estimou que a introdução do sotorasibe na saúde suplementar geraria um impacto orçamentário incremental de R$ 35,8 milhões em 5 anos, com média anual de R$ 7,15 milhões, considerando uma difusão de 40% a 70% e uma população média de 145 pacientes elegíveis. Ao incluir os custos de testagem, o impacto orçamentário acumulado no mesmo período aumenta para R$ 46,0 milhões, com média anual de R$ 9,21 milhões.

Proposta técnica:

Não incorporar o medicamento sotorasibe para o tratamento de pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Considerações finais:

O FDA, em outubro de 2023 realizou reunião com o "Oncologic Drugs Advisory Committee" para avaliação sobre a confiabilidade do desfecho de SLP do ECR codebreak -200. Por 10 votos a 2, o comitê decidiu pela não confiabilidade no resultado deste desfecho por problemas relacionado ao estudo (Perdas desbalanceadas entre os grupos comprometendo a randomização, cross over prematuro fora de protocolo e sem a revisão do comitê independente para avaliação de progressaõ o grupo comparador para o grupo intervenção dentre outros fatores, levantando a possibilidade de viés sistêmico). De acordo com a informações fornecida pela Amgen, o FDA emitiu um "Complete Response Letter" com demandas pós comercialização(não disponível ao público) solicitando novo estudo confirmatório da SLP que deve ser concluído até fevereiro de 2028. Ressalta-se que o medicamento possui registro provisório tendo sido aprovado pelo sistema "Fast-Track".

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	39ª	30/04/25	https://www.youtube.com/watch?v=S_OMR_2pOv4
Reunião técnica	37ª	18/02/25	https://www.youtube.com/watch?v=MzyAA5i-Zd0
Audiência pública	53	20/03/25	https://www.youtube.com/watch?v=U0WRWPdtTWw
Consulta pública	152	06/03/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/152

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o medicamento sotorasibe para o tratamento de pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

Motivação: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de sotorasibe para o tratamento de pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior é baseada em um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto e multicêntrico que comparou o medicamento com o docetaxel.

Dentre os desfechos avaliados, houve ganho em sobrevida livre de progressão, estatisticamente significativo, de 1,1 mês, com 5,6 meses no grupo sotorasibe e 4,5 meses no grupo docetaxel. O efeito do sotorasibe na sobrevida global e no risco de eventos adversos graves é incerto e parece não haver diferença na incidência de quaisquer eventos adversos entre os grupos. A certeza da evidência variou de baixa a muito baixa.

Ademais, com a inclusão da tecnologia ao rol, estima-se impacto positivo (aumento) nos gastos na saúde suplementar.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não incorporar o medicamento sotorasibe para o tratamento de pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Motivação:
A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de sotorasibe para o tratamento de pessoas com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior é baseada em um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto e multicêntrico que comparou o medicamento com o docetaxel.

Dentre os desfechos avaliados, houve ganho em sobrevida livre de progressão, estatisticamente significativo, de 1,1 mês, com 5,6 meses no grupo sotorasibe e 4,5 meses no grupo docetaxel. O efeito do sotorasibe na

sobrevida global e no risco de eventos adversos graves é incerto e parece não haver diferença na incidência de quaisquer eventos adversos entre os grupos. A certeza da evidência variou de baixa a muito baixa.

Ademais, o estudo de impacto orçamentário apresentou estimativa de gastos na saúde suplementar com a incorporação de sotorasibe ao Rol.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 9/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	3ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DE 2025	27/02/25 00:00	3391.0.005047202512	31824991
Nota Técnica nº 16/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	5ª Reunião Extraordinária/2025	23/05/25 00:00	3391.0.005047202512	32620671