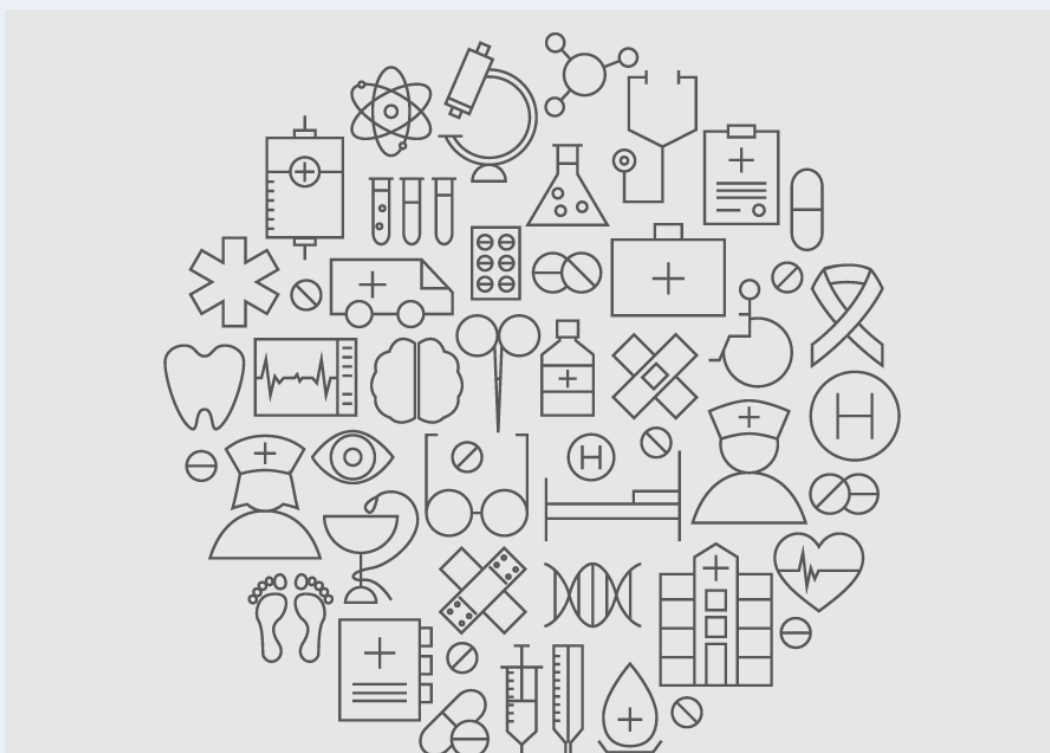


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Sotorasibe para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Sotorasibe para o tratamento do câncer de pulmão não  
pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou  
metastático com mutação de KRAS G12C que  
receberam pelo menos uma linha de tratamento  
sistêmico anterior

São Paulo - SP

Janeiro/2025

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	13
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
3. RESUMO EXECUTIVO.....	14
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	22
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	23
5.2. Tratamento recomendado .....	26
6. TECNOLOGIA.....	29
6.1. Fluxograma da linha de cuidado .....	29
6.2. Descrição .....	30
6.3. Ficha técnica .....	30
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	33
7.1. Pergunta estruturada .....	33
7.2. Critérios de elegibilidade.....	35
7.3. Busca por evidências .....	37
7.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	42
7.5. Resultados .....	48
7.5.1 Características dos estudos incluídos.....	48
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	55
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	59
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	65
7.6 Discussão e conclusões .....	68
7.7 Elementos pós-texto .....	72
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	73
8.1 Métodos .....	74

8.2 Resultados .....	78
8.3 Discussão e conclusões .....	80
8.4 Elementos pós-texto .....	81
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	83
9.1 Métodos .....	83
9.2 Resultados .....	91
9.3 Discussão e conclusões .....	94
9.4 Elementos pós-texto .....	96
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	97
10.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	97
10.2 Considerações sobre a implementação .....	101
10.3. Conclusões .....	101
11. REFERÊNCIAS .....	103

## **ANEXOS EXTERNOS**

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos na análise do PROPONENTE.

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

**Quadro 17.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 24.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 25.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 27.** Elementos pós-texto.

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 32.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

**Quadro 33.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

**Quadro 34.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 35.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 36.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 37.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 38.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 39.** Elementos pós-texto.

**Quadro 40.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **LISTA DE TABELAS**

Não há.



## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do sotorasibe para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	PROPONENTE
2024.2.000239	UAT 150	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda LTDA

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não há.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA	
SOTORASIBE	
INDICAÇÃO	
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	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) é uma das formas mais comuns de câncer de pulmão, responsável por cerca de 80 a 85% dos casos, e está frequentemente associado a um prognóstico desfavorável devido à agressividade e à propensão para diagnóstico em estágios avançados. Os pacientes com essa condição frequentemente apresentam deterioração na qualidade de vida devido à progressão da doença, que pode incluir sintomas respiratórios graves e impactos físicos e emocionais. A mutação KRAS G12C, que ocorre em aproximadamente 12-14% dos casos de adenocarcinoma de pulmão em população ocidental, influencia negativamente o prognóstico, e os tratamentos tradicionais muitas vezes não são eficazes após a falha de quimioterapia de primeira linha com base em platina. Sotorasibe atua como um inibidor específico dessa mutação, bloqueando a proliferação celular e a progressão da doença, o que pode resultar em melhora na sobrevida livre de progressão e na qualidade de vida dos pacientes.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –FORMROL - Protocolo 2024.2.000239– página 3]</i></p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p><b>P (população):</b> pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior</p> <p><b>I (intervenção):</b> Lumakras® (sotorasibe)</p> <p><b>C (comparadores):</b> docetaxel e docetaxel + ramucirumabe</p> <p><b>O (outcomes; desfechos):</b></p> <p>-Primários:</p>	<p><b>P (população):</b> pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático e positivo para mutação KRAS G12C e que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior</p> <p><b>I (intervenção):</b> sotorasibe</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão</li> </ul> <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resposta</li> <li>○ Segurança</li> <li>○ Qualidade de vida relacionada à saúde</li> </ul> <p><b>Tipo de estudo:</b> Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.</p>	<p><b>C (comparadores):</b> quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global;</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>○ Eventos adversos graves;</li> </ul> <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos;</li> <li>○ Qualidade de vida;</li> <li>○ Taxa de resposta tumoral completa.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> </ul>
<b>EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</b>	
<i>PROPONENTE</i>	
<p>Revisão sistemática foi conduzida até maio de 2024 nas bases The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Foram incluídas duas publicações referentes aos resultados do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200 que comparou o sotorasibe ao uso de quimioterapia com docetaxel. Não foram encontrados estudos comparando o sotorasibe ao esquema de docetaxel associado a ramucirumabe. No CodeBreak 200, o uso de sotorasibe levou a resultados significativamente superiores em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, taxa de</p>	

controle da doença e sobrevida livre de progressão, quando comparado ao uso de quimioterapia com docetaxel. Para a sobrevida global não foi observada diferença entre os grupos. No entanto, um desequilíbrio em relação à frequência de tratamento subsequente recebido, assim como o crossover para sotorasibe e o uso de outros inibidores de KRAS G12C após progressão com docetaxel, podem ter favorecido este grupo e, conseqüentemente, subestimado a estimativa de efeito. O perfil de segurança do uso de sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel. Sotorasibe ainda demonstrou vantagem significativa sobre o docetaxel em várias medidas de qualidade de vida e sintomas proporcionados por eventos adversos e pela própria doença. Embora não haja uma comparação direta entre o uso de sotorasibe e de docetaxel associado ao ramucirumabe para pacientes com CPNPC avançado em segunda linha, os resultados do ensaio clínico que avaliou este esquema terapêutico mostram menores taxas de resposta global e controle da doença, menor mediana de sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhante às aquelas reportadas no estudo CodeBreak 200 para sotorasibe. Vale ressaltar que o estudo não avaliou a mutação KRAS G12C nos tumores, impossibilitando a análise dos desfechos para essa subpopulação, descrita por ter um pior prognóstico. Além disso, o perfil de toxicidade da combinação de docetaxel e ramucirumabe foi relevante, especialmente quanto a eventos hematológicos totais e em grau  $\geq 3$  e eventos de sangramento.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 4 e 5]

#### PARECERISTAS

Há evidências de certeza baixa a muito baixa, originadas de um ECR (CodeBreak 200) que compara sotorasibe versus docetaxel. Os resultados desse ECR indicaram que:

- A estimativa pontual para o desfecho sobrevida global foi de um aumento de 1%, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 33% a um aumento de 33% do risco de morte (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas. A mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo controle.
- A estimativa pontual para o desfecho sobrevida livre da progressão foi de redução de 44% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 49% a 14% (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86), com uma baixa certeza da evidência devido às limitações metodológicas. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SLP foi de 5,6 meses no grupo sotorasibe versus 4,5 meses no grupo controle.
- A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de uma redução de 18% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 39% a um aumento de 9%

(RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão.

- Pode não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR=1,00), com intervalo de confiança preciso, compatível com redução de 3% a um aumento de 3% (IC 95% 0,97 a 1,03). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas.
- Para o desfecho qualidade de vida, a estimativa pontual demonstrou um aumento de 6,93 pontos na escala de qualidade de vida EORTC QLQ-C30, com intervalo de confiança compatível com aumento de 3 a 10 pontos (DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19). A certeza da evidência foi considerada muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos dados. É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro, uma vez que a média de melhora observada não superou o valor clinicamente significativo definido pelo próprio estudo, de 7 pontos.
- O desfecho taxa de resposta completa não foi avaliado.

Note-se que, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão. Não existem estudos experimentais comparativos entre o sotorasibe e outras terapias.

#### **AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

- O PROPONENTE apresentou uma avaliação econômica em saúde utilizando um modelo de sobrevida particionado, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, em um horizonte temporal de 20 anos.
- Segundo a análise do PROPONENTE, o custo total do tratamento com o sotorasibe foi de R\$ 563.471,00, em comparação com R\$ 693.554,00 do docetaxel + ramucirumabe e R\$ 144.008,00 do docetaxel isolado.
- O sotorasibe em comparação com o tratamento com docetaxel isolado, resultou em ganho de 0,29 AVAQs (anos de vida ajustados por qualidade), o que resulta em razão de custo utilidade incremental de R\$ 1.408.707,00 por AVAQ ganho. Em comparação ao docetaxel + ramucirumabe, o sotorasibe resultou em um incremento de 0,08 AVAQs, e foi considerado como dominante (maior eficácia e menor custo).

- Os PARECERISTAS observaram limitações no modelo como uso de dados de estudos clínicos, como o CodeBreak 200 cuja certeza da evidência foi estimada como muito baixa (sobrevida global) a baixa (sobrevida livre de progressão).

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
Na análise do caso-base, a incorporação de sotorasibe na saúde suplementar para a indicação de CPNPC com mutação KRAS G12C para pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior resultou uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 1,5 milhão, no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 2,1 milhões no quinto ano, resultando em uma economia total acumulada em 5 anos, de aproximadamente R\$ 11 milhões. A análise de sensibilidade, construída a partir de cenários de variação dos principais parâmetros utilizados na definição da população elegível e da participação de mercado resultou em um intervalo de variação definido entre R\$ 9 milhões e R\$ 13 milhões acumulados em 5 anos.	A reanálise efetuada neste relatório revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do sotorasibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 35.773.800,11 (média anual de R\$ 7.154.760,02) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do sotorasibe de 40% a 70% e uma média populacional de 145 pacientes elegíveis no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 46.040.106,95 (média anual de R\$ 9.208.021,39).

#### EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
As agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde NICE do Reino Unido e Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia recomendaram, sob condições, o sotorasibe nas indicações abaixo que competem a este dossiê. As agências The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) do Canadá e The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da	As agências NICE (Inglaterra) e SMC (Escócia) incorporaram o medicamento sob condições específicas.  CDA-AMC (Canadá), PBS (Austrália) e HAS (França) não recomendaram a incorporação.  A Conitec não avaliou a tecnologia proposta para esta população até o momento.

<p>Austrália não recomendaram a incorporação do sotorasibe.</p> <p>[<i>Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática – página 25</i>]</p>	
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>Conclui-se que Lumakras® (sotorasibe), como único inibidor potente e altamente seletivo de KRAS G12C disponível, se apresenta como uma opção terapêutica eficaz e segura, preservando a qualidade de vida dos pacientes com CPCNP KRAS G12C avançado ou metastático, em segunda ou posteriores linhas de tratamento. Isso o torna uma importante alternativa para esses pacientes com prognóstico desfavorável e uma alta necessidade não atendida no sistema de saúde.</p> <p>[<i>Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – página 5</i>]</p>	<p>Há evidências de certeza variando de baixa a muito baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) CodeBreak200, que comparou sotorasibe ao doxetacel. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao controle (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33). A magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas.</li> <li>• Sobrevida livre de progressão: pode haver uma redução de 44% no risco de progressão da doença (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86), com a mediana de SLP de 5,6 meses no grupo sotorasibe versus 4,5 meses no grupo controle. A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.</li> <li>• Eventos adversos graves: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,09). A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.</li> <li>• Qualidade de vida: é incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida avaliada através da escala EORTC QLQ-C30 (DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão dos dados.</li> </ul> <p>O impacto orçamentário incremental considerando a introdução do sotorasibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 35.773.800,11 (média anual de R\$ 7.154.760,02) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do sotorasibe de 40% a 70% no período de 5 anos.</p> <p>Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 46.040.106,95 (média anual de R\$ 9.208.021,39).</p>
--	--

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>Reunião Técnica nº 37, realizada em 18/02/2025.</p> <p>Gravação disponível no YouTube no link <a href="https://www.youtube.com/live/MzyAA5i-Zd0?feature=shared">https://www.youtube.com/live/MzyAA5i-Zd0?feature=shared</a>.</p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS



Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 3ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada de 2025, realizada em 27/02/2025.

Gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube no link  
[https://www.youtube.com/live/5\\_aQuGGc7Lk?feature=shared](https://www.youtube.com/live/5_aQuGGc7Lk?feature=shared).

#### **CONSULTA PÚBLICA**

Consulta Pública nº 152, no período de 06 a 25 de março de 2025.

#### **AUDIÊNCIA PÚBLICA**

-----

#### **REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL**

-----

#### **RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS**

-----

## 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

### **Por que este relatório foi feito?**

Este relatório foi feito para avaliar os benefícios, riscos e custo do medicamento sotorasibe no tratamento de pessoas com um tipo específico de câncer de pulmão avançado ou com metástase, chamado CPNPC KRAS G12C (câncer de pulmão de não pequenas células positivo para mutação KRAS G12C), que já receberam pelo menos uma quimioterapia.

### **O que é o câncer de pulmão de não pequenas células avançado (CPNPC KRAS G12C) e como ele é tratado?**

- O CPNPC é o câncer de pulmão mais comum e representa cerca de 80% dos casos. Ele ocorre quando o crescimento das células nos pulmões acontece de forma descontrolada.
- O subtipo "KRAS G12C" ocorre devido a uma alteração em um gene chamado KRAS, que sofre uma modificação específica em sua estrutura.
- Os principais fatores que aumentam o risco de desenvolver esse tipo de câncer são o hábito de fumar ou a exposição passiva ao cigarro. Os sintomas incluem tosse, sangue no escarro, falta de ar, dor no peito e perda de peso.
- O tratamento padrão para o CPNPC, quando não há alterações genéticas específicas, é a radioterapia associada ou não à quimioterapia.
- O sotorasibe, cujo nome comercial é Lumakras®, foi avaliado quanto à sua capacidade de reduzir ou retardar o crescimento do tumor. Este texto avalia a proposta desse tratamento para pacientes CPNPC e mutação KRAS G12C.

### **Como este relatório foi feito?**

Os pesquisadores analisaram as melhores evidências científicas disponíveis sobre o sotorasibe. Eles também avaliaram o custo do medicamento e como ele poderia impactar os planos de saúde caso fosse disponibilizado para pacientes.

### **Quais foram os principais resultados encontrados?**

Os resultados vieram de um estudo clínico que analisou o uso do sotorasibe no tratamento de pacientes com CPNPC KRAS G12C. Este estudo mostrou que há incertezas quanto aos efeitos do sotorasibe na sobrevida global, eventos adversos graves e na qualidade de vida. O medicamento

pode aumentar a sobrevida livre de progressão. Esses resultados foram afetados por problemas metodológicos como a grande quantidade de desistências e a falta de mascaramento ou "cegamento" (este foi um estudo chamado aberto, quando não há "cegamento" e os participantes ou pesquisadores sabem quem está recebendo cada medicamento).

O PROPONENTE estimou que a introdução do sotorasibe geraria uma economia de cerca de R\$ 11 milhões ao longo de cinco anos. No entanto, ao revisar os cálculos, os PARECERISTAS concluíram que impacto orçamentário incremental seria de R\$ 35.773.800,11 com a introdução do sotorasibe na perspectiva da saúde suplementar no mesmo período. As diferenças nos resultados ocorrem principalmente por três motivos: à estimativa da população elegível (os PARECERISTAS estimaram a população sem segmentação por linhas de tratamento e consideraram um cenário incluindo o custo do teste diagnóstico), à projeção da participação de mercado (os PARECERISTAS adotaram um cenário em que 90% dos pacientes usariam a combinação docetaxel + ramucirumabe, e apenas 10% utilizariam docetaxel isolado) e à escolha do comparador (os PARECERISTAS consideraram um medicamento produzido por outro laboratório, que tem um custo 28% menor do que o usado na análise do PROPONENTE).

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão (CP) ou carcinoma broncogênico é uma neoplasia maligna que se origina no parênquima pulmonar, geralmente nas células que revestem as vias aéreas. Existem dois principais tipos, CP de células pequenas e CP de células não pequenas (CPCNP), sendo este último mais comum, com cerca de 80 a 85% dos casos. (1) Os principais fatores de risco para o CP são o tabagismo e a exposição passiva ao tabaco, responsáveis por cerca de 85% dos casos. Entretanto, cerca de 15% dos pacientes com a doença nunca fumaram e apresentam mutações de ativação suspeitas. Além de fatores genéticos e história familiar, outros fatores importantes incluem exposições ocupacionais e ambientais a agentes carcinogênicos, como os encontrados na produção de alumínio, processamento de carvão, mineração de hematita, fundições de ferro e aço, exposição a metais (arsênio, cádmio, cromo, berílio, níquel), fibra de amianto, poeiras (sílica, couro e madeira), poluição do ar e radiação (radônio, raios x ou gama). Muitos desses agentes têm efeito sinérgico com o tabagismo. (4,5) Em geral, o CP tende a ter um prognóstico menos favorável em comparação com outros tipos de câncer devido à sua tendência a ser diagnosticado em estágios avançados e à sua agressividade. (3,6)

Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam doença localmente avançada ou metastática ao diagnóstico (estágios III e IV, respectivamente). (7) Um estudo global de vigilância de longo prazo da sobrevida do câncer, utilizando dados de registros de câncer baseados na população de diversos países, estimou a taxa de sobrevida em 5 anos, ajustada por idade, para pacientes diagnosticados com CP entre 2010 e 2014. Os resultados indicaram uma taxa de sobrevida de 8,5% no Brasil, 13,3% no Reino Unido e 21,2% nos Estados Unidos. (8) O prognóstico do CP pode variar com base em vários fatores, incluindo o estágio da doença no momento do diagnóstico, tipo histológico do câncer, estado geral de saúde do paciente e eficácia do tratamento. (9,10) O CPCNP apresenta prognóstico mais favorável que o tipo histológico de células pequenas e pacientes não tabagistas ou que interrompem o tabagismo após o diagnóstico em estágio inicial apresentam melhor prognóstico, com menor mortalidade geral e risco de recorrência. (11,12) As diferenças no prognóstico do CP em relação ao estágio da doença são amplamente demonstradas. De acordo com informações do banco SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, a taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com CPCNP diagnosticados entre 2012 e 2018, foi de 65% para doença localizada, 37% para doença avançada regional e apenas 9% para doença metastática. (12) No Brasil, em um estudo realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com pacientes diagnosticados entre 2000 e 2003, o tempo mediano de sobrevida foi estimado em 17,7 meses para os estágios I/II, 8 meses para o estágio III e 5,5 meses para o estágio IV. (10) Além disso, uma análise retrospectiva de bases de dados do sistema de saúde privado, realizada entre 2011 e 2016, também revelou diferenças marcantes na sobrevida de pacientes com CPCNP em estágios III e IV. A mediana de sobrevida global foi de 11,5 meses para pacientes em estágio III e apenas 6,5 meses para pacientes em estágio IV. (6)

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. (14,15) No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de traqueia, brônquios e pulmão ocupa a quarta posição entre os tipos de câncer mais frequentes, correspondendo ao terceiro tipo mais incidente de câncer entre homens e o quarto entre mulheres. Segundo as estimativas do INCA, são estimados um total de 32.560 casos novos, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, correspondendo a um risco estimado de 15,06/100.000 habitantes. Esses valores são de 18.020 novos casos em homens (17,06/100.000) e 14.540 novos casos em mulheres

(13,15/100.000). Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 16.009 óbitos por CP em homens e 12.609 em mulheres. Esses valores corresponderam a um risco estimado de 15,46 mortes para cada 100 mil homens e de 11,65 para cada 100 mil mulheres. (16)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 12 a 14].

#### Proto-oncogene *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS)

A patogênese do CP é afetada por um componente genético familiar, relacionado à susceptibilidade do indivíduo a desenvolver a doença, com ou sem exposição a carcinógenos. (17). O proto-oncogene KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) é uma proteína G com atividade intrínseca de GTPase e mutações ativadoras resultam em sinalização desregulada através da via MAP/ERK. As mutações KRAS são relatadas em 20% a 30% dos adenocarcinomas de pulmão. Essas mutações são encontradas com mais frequência em pessoas expostas ao tabaco, mas também foram relatadas em aproximadamente 5% dos pacientes com câncer de pulmão que nunca utilizaram tabaco. A maioria dos estudos indica uma incidência aumentada em homens e em pessoas brancas, em comparação com mulheres e pessoas de ascendência asiática. A presença de uma mutação no KRAS é prognóstica de uma baixa sobrevida quando comparada a pacientes com tumores sem mutação no KRAS. (18,19)

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. (20) 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.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, página 14 e 15].

#### Diagnóstico e classificação

O diagnóstico do CP geralmente ocorre nos pacientes sintomáticos, podendo ser detectado em pacientes assintomáticos incidentalmente com exames de imagem do tórax realizado por outro motivo. Os sinais e sintomas resultam de progressão local do tumor, disseminação regional ou metástases a distância. As manifestações iniciais incluem sintomas respiratórios não específicos (tosse,

dispneia, dor torácica, hemoptise) e sintomas constitucionais (perda de peso, falta de apetite, fadiga, febre). (21,22) Os exames complementares para investigação diagnóstica incluem radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TC), tomografia com emissão de prótons (PET), citologia de amostra de escarro ou líquido pleural. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, de 2014, para um diagnóstico conclusivo são necessários exames histopatológicos de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia transtorácica percutânea, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar cirúrgica. (23)

A classificação histopatológica dos tumores pulmonares é realizada a partir da avaliação da morfologia tecidual, apoiada pela imuno-histoquímica, seguida de técnicas moleculares. Diretrizes internacionais recomendam a execução de sequenciamento de nova geração (NGS – *Next Generation Sequencing*) tumoral em pacientes com CPCNP avançado ou metastático, incluindo a detecção de mutação KRAS G12C. Além da NGS, PCR (Polymerase Chain Reaction) em tempo real e sequenciamento de Sanger (idealmente emparelhado com enriquecimento tumoral) são as metodologias mais comumente utilizadas para examinar o status de mutação do KRAS. No entanto, o NGS se destaca em relação a técnicas como a PCR ao identificar até 50% mais mutações, incluindo alterações genéticas simultâneas, sendo importante para otimizar a eficiência do diagnóstico e maximizar o uso de amostras frequentemente limitadas. (18,19,24,25) A classificação TNM (sigla para ‘tumor, nódulo, metástase’) da American Joint Committee on Cancer - 8ª edição é usada como forma padrão de estadiamento da doença. A avaliação inclui tamanho e extensão do tumor primário, acometimento de linfonodos regionais e presença de metástase à distância, sendo os grupos de estadiamento definidos desde estágio 0 (carcinoma in situ) até estágio IV (com metástase à distância). (27)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 15 e 16].

## **5.2. Tratamento recomendado**

### Ministério da Saúde - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão – 2014 (23)

As DDTs para o carcinoma de pulmão estão em processo de atualização sob a coordenação do Ministério da Saúde. Segundo as DDTs publicadas em 2014, as opções terapêuticas para o CPCNP em estágio localmente avançado ou metastático incluem radioterapia torácica (radioterapia externa e/ou radioterapia intersticial para lesões endobrônquicas sintomáticas) associada ou não à quimioterapia, quimioterapia paliativa, radioterapia paliativa com finalidade antálgica ou hemostática e ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana. Considerando que múltiplos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa (cisplatina,

carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe), a escolha do tratamento deve considerar a capacidade funcional e preferências do paciente, tipo histológico do tumor, perfil de toxicidade clínica do esquema e a vigência de protocolos terapêuticos institucionais. Os medicamentos podem ser utilizados em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A quimioterapia paliativa de 1ª linha deve ser feita com a associação de cisplatina ou carboplatina a um segundo medicamento. Quimioterapia paliativa de 2ª linha ou 3ª linha é recomendada apenas para pacientes com boa capacidade funcional e o esquema quimioterápico deve ser selecionado segundo o esquema usado anteriormente e o perfil de segurança e eficácia observados, indicando-se preferencialmente monoterapia. Em relação à terapia molecular direcionada por biomarcadores, as diretrizes referem que a monoterapia com erlotinibe ou gefitinibe é uma opção terapêutica aceitável para quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico, na presença da mutação do gene que codifica o receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 18 e 19].

#### Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) – Diretrizes de tratamentos oncológicos – 2024 (34)

As diretrizes da SBOC indicam a terapia molecular direcionada para o tratamento do CPCNP metastático, sendo as orientações divididas para casos com e sem mutação oncogênica. Assim, é recomendada a pesquisa de mutações de EGFR, BRAF, MET skipping 14, KRAS, HER2 e fusões de ALK, ROS1, RET e NTRK para todos os pacientes com histologia não-escamosa e expressão de PD-L1 (programmed death ligand 1) por imuno-histoquímica para todos os pacientes com CPCNP (se disponível, painel de sequenciamento genético para ampliar para outras mutações) no momento do diagnóstico. Na ausência ou desconhecimento de mutação, diferentes esquemas de imunoterapia isolada ou combinada à quimioterapia à base de platina são recomendados, de acordo com a expressão de PD-L1 (<1%, 1%-49%, ≥50%), para a primeira linha de tratamento. Para linhas subsequentes, a escolha da terapia deve ser diferente do esquema utilizado anteriormente, considerando tipo histológico, capacidade funcional e efeitos colaterais dos medicamentos. Para pacientes que falharam à imunoterapia combinada à quimioterapia à base de platina, a terapia subsequente não deve incluir estes medicamentos. As opções de quimioterapia, classificadas com nível de evidência alto e força de recomendação forte segundo as diretrizes, incluem docetaxel, docetaxel associado a ramucirumabe, docetaxel associado ao nintedanibe (histologia não escamosa) e pemetrexede (histologia não escamosa). Para pacientes com a identificação da mutação KRAS G12C, é recomendado o uso de sotorasibe após falha à quimioterapia à base de platina, combinada ou não à imunoterapia.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, página 19].

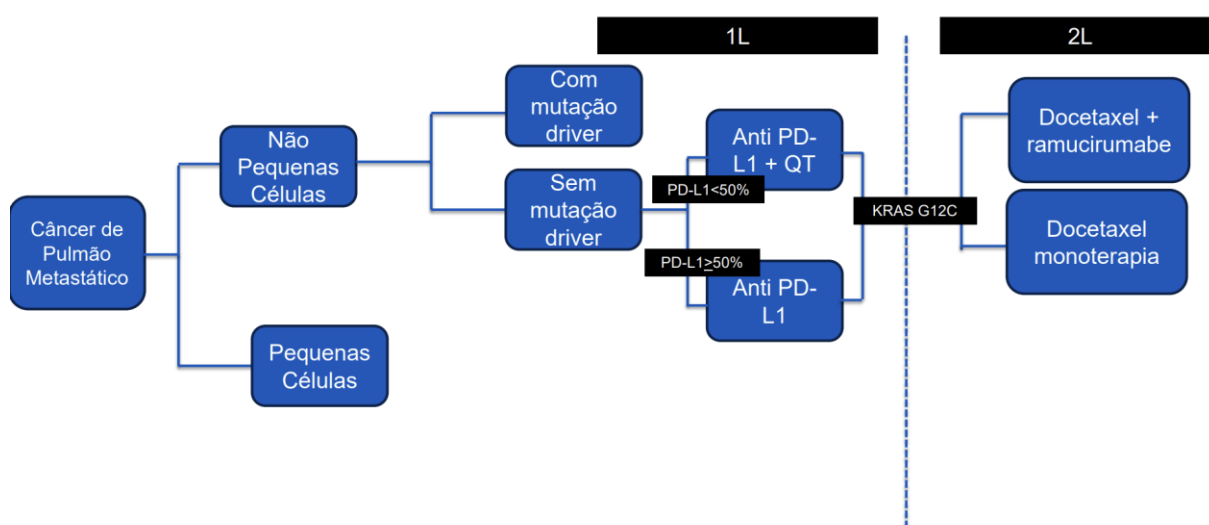


## 6. TECNOLOGIA

### 6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de tratamento de pacientes com CPNPC e o fluxograma com a inclusão do SOTORASIBE como opção terapêutica no documento adicional “20242000239\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde”.

Fluxograma atual de tratamento de pacientes com CPNPC:



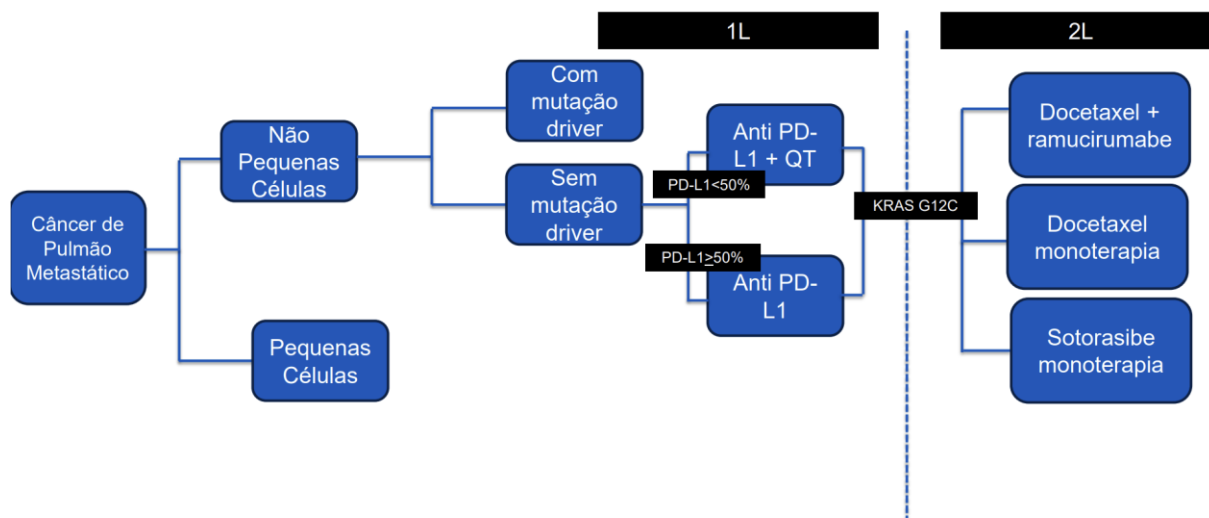
Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2022\)2904785-8](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904785-8). Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

3

**AMGEN**

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde, página 3].

Fluxograma com a inclusão do SOTORASIBE como opção terapêutica:



Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponível em [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2022\)2904785-8](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2022)2904785-8). Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

5

**AMGEN**

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde, página 5].

## 6.2. Descrição

O sotorasibe (Lumakras®) é um antineoplásico, inibidor seletivo de KRAS G12C, administrado por via oral. Recebeu registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2022. (40) A FDA concedeu aprovação acelerada (28/05/2021) e a EMA concedeu autorização condicional de comercialização (06/01/2022) ao sotorasibe (Lumakras™, Amgen, Inc.) para pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático KRAS G12C mutado e que tenham recebido pelo menos uma terapia sistêmica prévia. (41,42)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, página 23].

## 6.3. Ficha técnica

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	SOTORASIBE
3	<b>Nome comercial</b>	Lumakras®
4	<b>Fabricante</b>	PATHEON INC.

5	<b>Detentor do registro</b>	AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA.
6	<b>Apresentação</b>	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.
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com mutação KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
8	<b>Indicação proposta pelo PROPONENTE</b>	Indicação apresentada pelo proponente no doc FORMROL - Protocolo 2024.2.000239, página 1:  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.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	Confirme a presença da mutação KRAS G12C usando um teste validado antes de iniciar o uso do LUMAKRAS.  A dose recomendada de LUMAKRAS é de 960 mg (oito comprimidos de 120 mg) via oral uma vez por dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
10	<b>Patente / registro na ANVISA</b>	BR 112019024525-1 / 1024400210013
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	É necessário confirmar a presença da mutação KRAS G12C usando um teste validado antes de iniciar o uso do sotorasibe.
12	<b>Contraindicações</b>	O LUMAKRAS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa conhecida ao sotorasibe ou a qualquer componente da formulação do produto.  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
13	<b>Precauções</b>	Hepatotoxicidade  O sotorasibe pode causar hepatotoxicidade, que pode causar lesão hepática induzida por medicamento (DILI) e hepatite. O sotorasibe foi associado a elevações transitórias das

		<p>transaminases séricas (ALT e AST). Os pacientes devem ser monitorados quanto à função hepática (ALT, AST, bilirrubina total) antes do início de LUMAKRAS, a cada 3 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento, depois uma vez por mês ou conforme clinicamente indicado, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolveram elevações das transaminases e / ou bilirrubina.</p> <p>Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite</p> <p>A DPI/pneumonite ocorreu em pacientes tratados com LUMAKRAS com exposição anterior a imunoterapia ou radioterapia.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a>)</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>As reações adversas mais comuns foram diarreia (34%), náuseas (25%) e fadiga (21%). As reações adversas graves mais comuns (grau <math>\geq 3</math>) foram aumento da ALT (5%), aumento da AST (4%) e diarreia (4%). As reações adversas mais comuns que conduzem à descontinuação permanente do tratamento foram o aumento da ALT (1%) e o aumento da AST (1%) e DILI (1%). As reações adversas mais comuns que levam à modificação da dose foram aumento de ALT (6%), diarreia (6%), aumento de AST (6%), náuseas (3%), aumento da fosfatase alcalina no sangue (3%) e vômitos (2%).</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a>)</p>

<b>Comentários gerais sobre a ficha técnica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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, sua posologia é via oral, 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%).</li> </ul>	

## 7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( x ) Revisão sistemática.

( ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

### 7.1. Pergunta estruturada

O sotorasibe é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior quando comparado às terapias disponíveis no setor de saúde suplementar (quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas)
--

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROponente	PARECERISTAS
<b>População</b>	Pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.	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
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Sotorasibe	<i>Idem</i>
<b>Comparador</b>	Docetaxel em monoterapia e docetaxel + ramucirumabe	Quimioterapia e imunoterapia, combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<b>Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão</li> </ul> <b>Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resposta</li> <li>○ Segurança</li> <li>○ Qualidade de vida relacionada à saúde</li> </ul>	<b>Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global;</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>○ Eventos adversos graves;</li> </ul> <b>Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos;</li> <li>○ Qualidade de vida;</li> <li>○ Taxa de resposta completa.</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.	Ensaio clínico randomizado (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).

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO**

O PROPONENTE incluiu estudos observacionais e considerou a segurança um desfecho secundário. Os PARECERISTAS priorizaram evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECR). Ainda, propuseram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos, sendo eventos adversos graves um desfecho primário devido à sua relevância clínica.

## 7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	PROponente	PARECERISTAS
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p>“Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e estudos observacionais (na ausência de ensaios clínicos);</li> <li>• Incluindo pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior em uso de Lumakras® (sotorasibe);</li> <li>• Em comparação direta ou indireta com docetaxel e docetaxel + ramucirumabe.”</li> </ul> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	<p><b>P (população):</b> Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado e positivo para mutação KRAS G12C e que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior</p> <p><b>I (intervenção):</b> sotorasibe</p> <p><b>C (comparadores):</b> quimioterapia e imunoterapia combinadas ou isoladas, constantes na saúde suplementar</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>-Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global;</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>○ Eventos adversos graves;</li> </ul> <p>-Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos;</li> <li>○ Qualidade de vida;</li> <li>○ Taxa de resposta tumoral completa.</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de</p>

		braço único (observacionais ou experimentais).
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<p>“Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, estudos sem comparador, estudos de fase I e fase II e estudos com tamanho amostral de pelo menos 20 pacientes em cada braço.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
<b>Outros critérios</b>	<p>Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 4]</p>	Idem

<b>Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do PICOS de forma ampla. Os tipos de estudo incluídos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (na ausência de ensaios clínicos).</li> <li>Os PARECERISTAS priorizaram evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR). Ainda, considerando a relevância clínica propuseram a separação do desfecho de segurança em eventos adversos graves (primário) e quaisquer eventos adversos (secundário).</li> </ul>



### 7.3. Busca por evidências

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
<b>MEDLINE</b>	<b>PROponente</b>	171 [maio/2024]
	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")) AND ("sotorasib" [Supplementary Concept] OR "sotorasib"))	
	<b>PARECERISTAS</b>	324 [14/01/2025]
	#1 ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "NSCLC"  #2 ("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Neoplasms" OR "Lung Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Lung Cancers" OR "Cancer of Lung" OR "Pulmonary Cancer" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung"  #3 ("sotorasib" [Supplementary Concept]) OR "sotorasib" OR "lumakras" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510"  #4 #1 or #2  #5 #3 and #4	
<b>Biblioteca Cochrane</b>	<b>PROponente</b>	0 [maio/2024]
	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, NonSmall-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "NonSmall Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR	

	"Lung Carcinomas, Non-SmallCell" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" #3 #1 OR #2 #4 "sotorasib" #5 #3 AND #4	
	<b>PARECERISTAS</b> #1 ("Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "NSCLC") #2 "Pulmonary Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Lung Neoplasms" OR "Lung Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Lung Cancers" OR "Cancer of Lung" OR "Pulmonary Cancer" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" #3 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 ("sotorasib" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510" OR "6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-propan-2-yl)pyridin-3-yl)-4-((2S)-2-methyl-4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2-one" OR "lumakras" OR "6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-(1M)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2S)-2-methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one") #7 #5 AND #6 (in trials)	43 [14/01/2025]
<b>Embase</b>	<b>PROPONENTE</b>	661
	('non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nscic' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung	[maio/2024]

	cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma') AND 'sotorasib'/exp	
	<p style="text-align: center;"><b>PARECERISTAS</b></p> <p>#1 'lung cancer'/exp OR 'neoplasms, pulmonary' OR 'neoplasm, pulmonary' OR 'pulmonary neoplasm' OR 'pulmonary neoplasms' OR 'neoplasms, lung' OR 'lung neoplasm' OR 'neoplasm, lung' OR 'lung cancer' OR 'cancer, lung' OR 'cancers, lung' OR 'lung cancers' OR 'cancer of lung' OR 'pulmonary cancer' OR 'cancer, pulmonary' OR 'cancers, pulmonary' OR 'pulmonary cancers' OR 'cancer of the lung'</p> <p>#2 ' bronchial non small cell cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma'/exp OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung'/exp OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell'/exp OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer'/exp OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma'/exp OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer'/exp OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer'/exp OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung'/exp OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung carcinoma'/exp OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer'/exp OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma'/exp OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nscl'/exp OR 'non squamous nscl' OR 'non-oat cell lung cancer'/exp OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma'/exp OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung'/exp OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer'/exp OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma'/exp OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer'/exp OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma'/exp OR 'pulmonary non small cell carcinoma' OR 'non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer' OR NSCLC</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'sotorasib'/exp OR 'amg-510' OR 'amg 510' OR 'amg510' OR 'lumakras' OR 'sotorasib'</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim)</p>	<p style="text-align: center;">596</p> <p>[14/01/2025]</p>
	<b>PROPONENTE</b>	-

<b>BVS (exceto Medline)</b>	Não apresentado.	
	<b>PARECERISTAS</b>	10
	<p>#1 ("sotorasib" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510" OR "6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-(4-methyl-2-propan-2-yl)pyridin-3-yl)-4-((2S)-2-methyl-4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)pyrido(2,3-d)pyrimidin-2-one" OR "lumakras" OR "6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-(1M)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2S)-2-methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one")</p> <p>2# DATABASE FILTER: WPRIM (Western Pacific) AND BRISA/RedTESA</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	[14/01/2025]

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
<b>Busca manual</b>	<p>“Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram também Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.”.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 28].</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[14/11/2024]</p>
<b>ClinicalTrials.gov</b>	Não realizada.	<p>Condition: "Lung Non-Small Cell Carcinoma" OR NSCLC OR “non-small cell lung cancer” OR “nonsmall cell lung cancer” OR “non small cell lung cancer” OR “non-small-cell lung cancer” OR “non-small cell lung carcinoma” OR “nonsmall cell lung carcinoma” OR “non small cell lung carcinoma” OR “non-small-cell lung carcinoma” OR “non-small cell lung carcinomas” OR “nonsmall cell lung carcinomas” OR “non small cell lung</p>

		<p>carcinomas" OR "non-small-cell lung carcinomas" OR "Lung Non-Small Cell Carcinoma" OR "Lung Neoplasms" OR "Lung Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Lung Cancers" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas" OR "Cancer of Lung" OR "Pulmonary Cancer" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung"</p> <p>Intervention: "sotorasib" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510" OR "lumakras"</p> <p>36 referências</p> <p>[14/01/2025]</p>
<b>WHO/ICTRP</b>	Não realizada.	<p>Condition: "Lung Non-Small Cell Carcinoma" OR NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "nonsmall cell lung cancer" OR "non small cell lung cancer" OR "non-small-cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "nonsmall cell lung carcinoma" OR "non small cell lung carcinoma" OR "non-small-cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung carcinomas" OR "nonsmall cell lung carcinomas" OR "non small cell lung carcinomas" OR "non-small-cell lung carcinomas" OR "Lung Non-Small Cell Carcinoma" OR "Lung Neoplasms" OR "Lung Neoplasm" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Lung Cancers" OR "Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinomas" OR "Cancer of Lung" OR "Pulmonary Cancer" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung"</p> <p>Intervention: "sotorasib" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510" OR "lumakras"</p> <p>44 referências</p> <p>[14/01/2025]</p>
<b>Literatura cinzenta</b> (DANS EASY Archive)	Não realizada.	<p>"sotorasib" OR "AMG-510" OR "AMG 510" OR "AMG510" OR "lumakras"</p> <p>0 referências</p> <p>[14/01/2025]</p>
<b>Anais de congresso</b>	Não realizada.	<p>Realizada</p> <p>0 referências</p> <p>[14/01/2025]</p>

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática.</li> <li>Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>4</sup>. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.</li> </ul>	

#### 7.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Plataforma</b>	<p>“A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	Adequado	<p>Rayyan</p> <p><a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign_in</a></p>
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.”</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].		
<b>Resolução divergências</b>	<p>“Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	Adequado	Terceiro revisor
<b>Extração de dados</b>			
<b>Critérios</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>Organização dos dados</b>	<p>“A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	Adequado	Formulário padronizado em Microsoft Word®
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“extração também foi realizada por dois revisores”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>	Adequado	Dois revisores independentes
<b>Resolução divergências</b>	<p>“divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –</p>	Adequado	Consenso

	20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 31].		
--	---	--	--

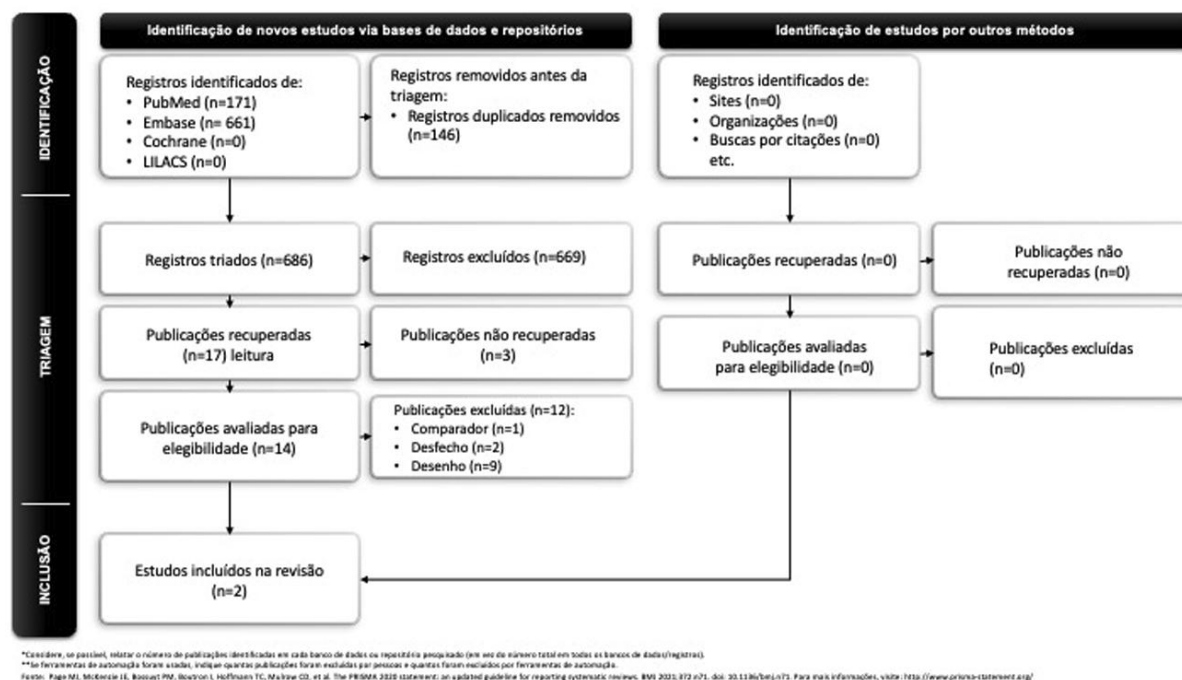
**Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados**

- O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Os processos de seleção e extração foram realizados por dois revisores, contudo não foi indicado se eram independentes, a resolução de divergências na etapa de seleção foi realizada por consenso ou, se não houvesse consenso, por um terceiro revisor, a resolução de divergências na etapa de extração foi realizada por um terceiro revisor.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan) e extração dos dados (Word), e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE



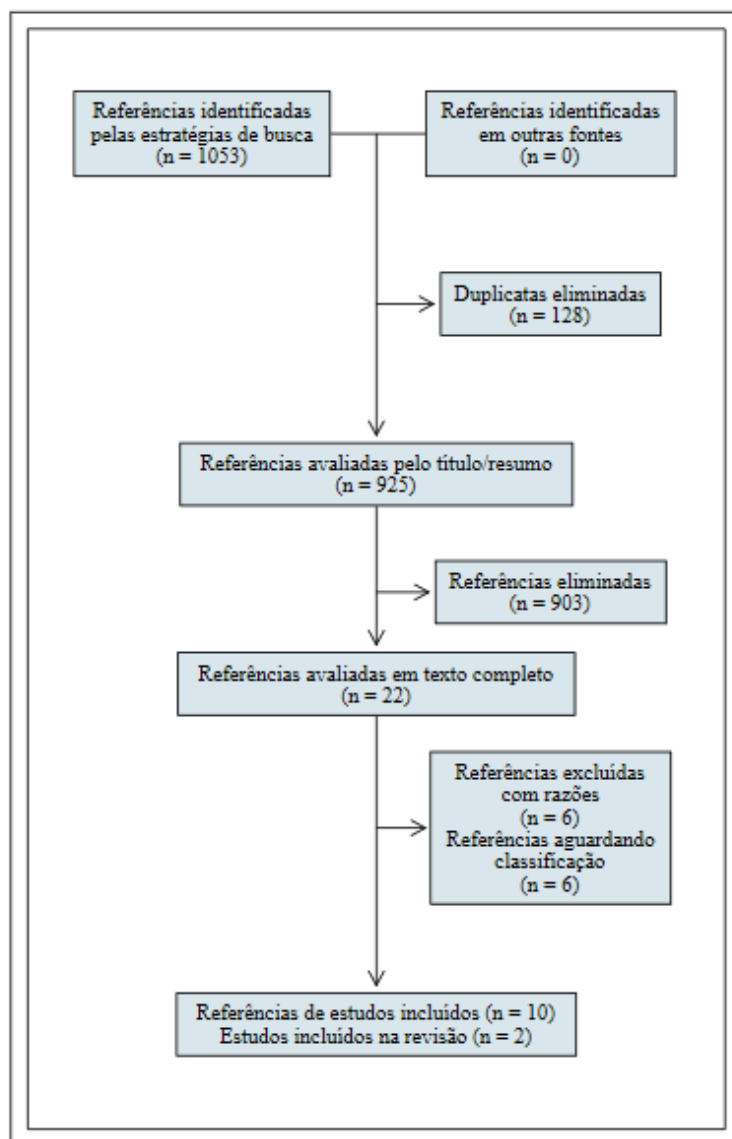
**Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.**



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, página 33].

**Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.**



#### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas.

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

#### PROponente

Estudo	Razão para exclusão
<p>O PROPONENTE excluiu 12 estudos após a segunda etapa da seleção. As causas de exclusão foram desenho de estudo, ausência de comparador, desfecho e resultados relatados de forma insatisfatória.</p> <p>Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, “ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS” – página 56.</p>	
PARECERISTAS	
Estudo <sup>6</sup>	Razão para exclusão
NCT03600883	População não relevante – pacientes ainda não tratados Comparador não relevante – combinação de sotorasibe e um anti PD-1 ou PD-L1
Desai et. al, (2023)	Desenho de estudo não relevante – estudo retrospectivo
Dingemans et. Al, (2023)	Desfecho não relevante – metástase no sistema nervoso central
Moore et. al, (2021)	Desfecho não relevante – avaliação genômica e histológica de resistência
NCT06333951	Intervenção não relevante – sotorasibe em combinação com outras terapias
Tallent A, Rose S. (2023)	Desenho de estudo não relevante – comentário

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Não há.

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
O proponente não incluiu estudos em andamento.	
PARECERISTAS	

NCT06333678	<p><i>A Study Comparing Sotorasib With Durvalumab in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i></p> <p><i>Delineamento:</i> ECR de fase 2, aberto</p> <p><i>Status:</i> recrutando</p> <p>P: adultos com CPNPC localmente avançado que estão planejados para iniciar a consolidação de durvalumabe após quimiorradiação</p> <p>I: sotorasibe</p> <p>C: durvalumabe</p> <p>O: sobrevida livre de progressão e toxicidade.</p>
-------------	--

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE não realizou busca nas bases de registros de ensaios clínicos, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>4</sup>. Os PARECERISTAS consideraram, além da ClinicalTrials.gov, a base <a href="#">International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</a>. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.</li> <li>Em busca no portal ClinicalTrials.gov e no <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i>, foi identificado 1 protocolo de estudo para sotorasibe que atende aos critérios de inclusão. O estudo foi identificado na revisão sistemática das bases de dados e está descrito no relatório.</li> </ul>

## 7.5. Resultados

### 7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de 2 publicações, referentes ao estudo CodeBreak 200, um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto e multicêntrico. As características do estudo incluído foram descritas narrativamente e algumas foram incluídas em um quadro resumo (Quadro 13).

Os PARECERISTAS também incluíram o estudo CodeBreak 200 (9 publicações)<sup>5</sup>, 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.

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 8. Resumo do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200.**

<b>Estudo CodeBreak 200</b> <b>De Langen 2023, Waterhouse 2023</b>	
<b>Autor, data</b>	
<b>Financiamento do estudo</b>	Amgen Inc.
<b>Local do estudo</b>	148 centros em 22 países
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico randomizado de fase 3
<b>População</b>	Adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático e mutação de <i>KRAS G12C</i> com progressão após quimioterapia à base de platina e PD-1 ou inibidor PD-L1
<b>Intervenção</b>	Sotorasibe oral 960 mg/dia (n = 171)
<b>Comparador</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> infusão intravenosa a cada 3 semanas (n = 174)
<b>Desfechos principais</b>	
<b>Resposta global (IC 95%)</b>	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Taxa de resposta:</b> 28,1% (21,5-35,4) vs. 13,2% (8,6-19,2)</li> <li>• <b>Diferença:</b> 14,8% (6,4-23,1), p&lt;0,001</li> <li>• <b>Duração mediana de resposta:</b> 8,6 meses (7,1-18,0) vs. 6,8 meses (4,3-8,3)</li> </ul>
<b>SLP (IC 95%)</b>	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana:</b> 5,6 meses (4,3-7,8) vs. 4,5 meses (3,0-5,7)</li> <li>• <b>SLP 12 meses:</b> 24,8% vs. 10,1%</li> <li>• <b>HR:</b> 0,66 (0,51-0,86), p=0,0017</li> </ul>
<b>SG (IC 95%)</b>	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mediana:</b> 10,6 meses (8,9-14,0) vs. 11,3 meses (9,0-14,9)</li> <li>• <b>HR:</b> 1,01 (0,77-1,33), p=0,53</li> </ul>
<b>Metástase cerebral (IC 95%)</b>	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tempo mediano para recorrência:</b> 15,8 meses (9,7-NA) vs. 10,5 meses (5,8-NA)</li> <li>• <b>HR:</b> 0,52 (0,26-1,00)</li> </ul>
<b>Segurança</b>	<u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EA qualquer grau:</b> 98% vs. 98%</li> <li>• <b>EA graus 3-4:</b> 50% vs. 48%</li> <li>• <b>EA fatal:</b> 22% vs. 12%</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EA qualquer grau relacionado à terapia:</b> 70% vs. 86%</li> <li>• <b>EA graus 3-4 relacionado à terapia:</b> 32% vs. 39%</li> <li>• <b>EA fatal relacionado à terapia:</b> &lt;1% vs. 1%</li> <li>• <b>Interrupção de dose:</b> 36% vs. 15%</li> <li>• <b>Redução de dose:</b> 15% vs. 27%</li> <li>• <b>Descontinuação do estudo:</b> 10% vs. 11%</li> </ul>
<b>QVRS</b> <b>(IC 95%)</b>	<p><u>Sotorasibe vs. Docetaxel</u></p> <p>Tempo mediano para piora em (EORTC QLQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estado de saúde global:</b> 9,3 semanas vs. 6,6 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,69 (0,53-0,91)</li> <li>• <b>Funcionalidade física:</b> 15,1 semanas vs. 9,4 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,69 (0,52-0,92)</li> <li>• <b>Dispneia:</b> 12,1 semanas vs. 6,6 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,63 (0,48-0,83)</li> <li>• <b>Tosse:</b> 49,3 semanas vs. 15,2 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,55 (0,38-0,80)</li> <li>• <b>Dor torácica:</b> 34,9 semanas vs. 27,3 semanas</li> <li>• <b>HR:</b> 0,84 (0,60-1,18)</li> </ul> <p>Melhora de sintoma do baseline até 12 semanas (EORTC QLQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tosse:</b> OR 3,21 (1,55-6,65)</li> </ul> <p>Mudança do estado de saúde (EQ-5D):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>VAS (baseline até 5 dias):</b> 1,5 vs. - 8,4</li> <li>• <b>VAS (baseline até 12 semanas):</b> 2,2 vs. - 5,8</li> </ul>

Fonte: elaboração própria. CPCNP: câncer de pulmão células não pequenas; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; EA: eventos adversos; EORTC QLQ: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D: *EuroQOL five dimensions questionnaire*; VAS: *visual analogic scale*.

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 35 e 36].

**Quadro 14.** Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	CodeBreak 200 [NCT04303780]
Publicação (Autor, ano)	De Langen et al., 2023 e Waterhouse et al. 2024
País, cenário	22 países 148 centros
Desenho	ECR fase III, aberto, randomizado para sotorasibe versus docetaxel
População (n)	<p>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</p> <p>Em ambos os grupos, a idade mediana foi acima de 60 anos, aproximadamente 65% com ECOG 1 e 35% com ECOG 0, aproximadamente 4% nunca fumaram, 75% são não fumantes e 20% são fumantes, &gt; 94% com CPNPC não escamoso; aproximadamente, 34% tinham metástases cerebrais e cerca de 19% tinham metástases no fígado.</p> <p>N = 345 pacientes randomizados, 171 no grupo sotorasibe e 174 no grupo docetaxel</p>
Intervenção	Sotorasibe (960mg oral 1x/dia)
Comparador	Docetaxel (endovenoso 75 mg/m <sup>2</sup> de superfície corporal a cada 3 semanas)
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	<p><b>Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLP avaliada por central independente (RECIST; versão 1.1)</li> </ul> <p><b>Secundário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SG</li> <li>TRG</li> <li>Tempo para deterioração e 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.</li> </ul>



Estudo (NCT)	CodeBreak 200 [NCT04303780]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração da resposta</li> <li>• Taxa de controle da doença</li> <li>• Tempo para resposta</li> <li>• Segurança</li> <li>• Farmacocinética e principais metabólitos</li> <li>• Sobrevida livre de progressão (tempo desde a randomização até progressão da doença no tratamento subsequente)</li> <li>• Qualidade de vida e fardo da doença avaliados pelos questionários EQ-5DVAS, BPI, GP5 da FACT-G</li> </ul> <p><i>Time point:</i> planejado até 6 anos - mediana de acompanhamento de 17,7 meses</p>
<b>Principais critérios de inclusão e exclusão</b>	<p>Critérios de inclusão:</p> <p>≥ 18 anos; CPNPC avançado com mutação em KRAS-G12C, que tiveram progressão da doença após quimioterapia a base de platina e um inibidor de PD-1 ou PD-L1, com ECOG entre 0 e 1, e com doença detectável pelo RECIST (versão 1.1).</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>Metástase cerebral sem tratamento e nova, que progrediu ou seja sintomática, identificação prévia de outras mutações que tenham tratamento alvo aprovado (p. ex EGFR ou ALK), tratamento prévio com docetaxel (exceto quando o tratamento foi adjuvante ou neoadjuvante e o tumor não progrediu por pelo menos 6 meses após o término do tratamento), um inibidor de KRAS G12C, terapia anticâncer sistêmica nos 28 dias antes do dia 1 do estudo, ou radioterapia terapêutica ou paliativa nas duas semanas anteriores ao início do estudo.</p>
<b>Financiamento</b>	Amgen

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BPI: Brief Pain Inventory CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 13; EQ-5DVAS: EuroQOL-5 Dimension Visual Analogue Scale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form; ITT: 'Intenção de Tratar'; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; TRG: Taxa de resposta global.

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE identificou 2 referências, referentes ao ensaio clínico CodeBreak 200 [NCT04303780]: De Langen et al. 2023, que relata resultados de eficácia, segurança e qualidade de vida e Waterhouse et al. 2023, um resumo de congresso com dados sobre qualidade de vida.
- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo estudo incluído pelo PROPONENTE, mas foram identificadas 9 referências do mesmo ensaio clínico. As seguintes referências foram descritas pelos PARECERISTAS por apresentarem os dados mais recentes dos desfechos de interesse:
  - de Langen et al. (2023) como estudo principal, um artigo completo com dados de SLP, SG, qualidade de vida e segurança.
  - Waterhouse et al. (2024), um artigo completo com dados de qualidade de vida.
- O CodeBreak 200 é um estudo randomizado, aberto, de fase 3, que buscou comparar sotorasibe com docetaxel no tratamento de pacientes com CPNPC irressecável ou metastático com mutação em KRAS G12C. Dos 23 pacientes (13%) designados aleatoriamente para o grupo de docetaxel que desistiram antes de receber o tratamento (20 retiraram o consentimento, um faleceu, um foi decisão do investigador e um se perdeu no acompanhamento), 21 (91%) desistiram nas primeiras duas semanas após a randomização. As terapias fora do protocolo subsequentes não eram conhecidas para 20 (87%) pacientes que retiraram o consentimento, e dos outros três (13%), um (4%) recebeu tratamento anticâncer subsequente (quimioterapia não baseada em platina). Pacientes randomizados para o grupo de tratamento com docetaxel que apresentaram progressão, confirmada por avaliação radiológica após o início do estudo, foi permitida a passagem para o grupo de tratamento com sotorasibe. No total, 59 pacientes randomizados para docetaxel passaram a receber tratamento com um inibidor de KRAS G12C, incluindo 46 que realizaram cruzamento após a progressão da doença (por protocolo). O resultado da análise de sensibilidade com o ajuste de crossover foi consistente com a análise principal.
- O PROPONENTE não relatou a mudança dos valores basais até a semana 12 para dispneia, dor no peito, estado de saúde global e funcionalidade física, de De Langen et al., 2023/CodeBreak 200.

- Os PARECERISTAS apresentaram os dados dos desfechos planejados na PICO da revisão sistemática. O artigo não apresenta os dados de resposta completa, mas sim a taxa de resposta global, correspondente à soma da taxa de resposta completa confirmada e da taxa de resposta parcial confirmada pelo BICR.
- Os PARECERISTAS também incluíram um estudo em andamento: “*A Study Comparing Sotorasib With Durvalumab in People With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*” - NCT06333678. Planejado para começar em março de 2025, o ensaio clínico randomizado paralelo tem perspectiva de incluir 160 participantes para comparar o sotorasibe vs durvalumabe em pacientes com CPNPC localmente avançado que já receberam previamente outra terapia.

#### **7.5.2 Resultados dos estudos incluídos**

Os resultados do estudo incluído pelo PROPONENTE foram parcialmente apresentados na tabela resumo apresentada pelo proponente (Quadro 13) e descritos narrativamente nas páginas 36 a 40 do documento 20242000239\_PTC - Revisão Sistemática.

Os PARECERISTAS descrevem abaixo os resultados do ensaio clínico incluído que já se encontra concluído.

**Quadro 15.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Qualidade de vida	Taxa de resposta completa
<b>CodeBreak 200 (De Langen et al., 2023 e Waterhouse et al. 2024)</b>	<p><i>População total (N=345)</i></p> <p>HR 1,01 [IC 95% 0,77 a 1,33] IC compatível com redução de 23% a um aumento de 33% do risco de morte com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel</p> <p>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</p>	<p><i>População total (N=345)</i></p> <p>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] IC compatível com redução de 14% a 49% do risco de progressão da doença ou morte com o uso de sotorasibe comparado à docetaxel</p>	<p><i>População total (N=175)</i></p> <p>DM 6,93 [IC 95% 3,66 a 10,19] <i>(least squares means of change differences)</i></p> <p>IC compatível com aumento de 3,66 a 10,19 pontos na escala <i>Global health status</i> da EORTC QLQ-C30 após 12 semanas de tratamento (0- 100, quanto maior melhor, sendo que a menor diferença cl clinicamente significativa é 7)</p> <p>A mediana do tempo para a deterioração, avaliado pela escala <i>Global health status</i> 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] IC compatível com redução de 47% a 9% no risco de deterioração da qualidade de vida conforme a escala <i>Global health status</i> da EORTC QLQ-C30 <b>(De Langen et al., 2023)</b></p> <p>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</p>	<i>Desfecho não relatado</i>

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Qualidade de vida	Taxa de resposta completa
			(-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 <b>(Waterhouse et al. 2024)</b>	

DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; HR: Hazard Ratio; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Physical Function (gera uma pontuação que varia de 0 a 100, sendo quanto maior melhor e a menor diferença clinicamente significativa é 7); EQ-5D VAS: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire 5 dimensions visual analogue scale.

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
<b>CodeBreaK 200 (De Langen et al., 2023)</b>	<p><i>População total</i> (n=320)</p> <p>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 RR 0,82 [IC95% 0,61 a 1,09] IC compatível com redução de 39% a aumento de 9% na incidência de eventos adversos graves com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel</p> <p>No grupo sotorasibe os eventos adversos relacionados ao tratamento grau <math>\geq 3</math> 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 <math>\geq 3</math> se resolveram após interrupção de dose, redução de dose ou ambos.</p> <p>No grupo docetaxel os eventos adversos relacionados ao tratamento grau <math>\geq 3</math> mais</p>	<p><i>População total</i> (n=320)</p> <p>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] IC compatível com redução de 3% a aumento de 3% na incidência de quaisquer eventos adversos com o uso de sotorasibe comparado ao docetaxel</p>

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Quaisquer eventos adversos
	<p>comuns foram neutropenia (n=18 [12%]), fadiga (n=9 [6%]), e neutropenia febril (n=8 [5%]).</p> <p>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)</p>	

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção “Certeza no conjunto final das evidências”).

#### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e complementou com um quadro resumo contendo alguns resultados e características. Os PARECERISTAS, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados.
- No estudo fase III CodeBreak 200, a SLP na população total 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). A SG na população total foi de 10,6 meses (IC 95%, 8,9 até 14,0) no grupo sotorasibe e 11,3 meses (IC 95%, 9,0 a 14,9) no grupo docetaxel (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33) e, segundo os próprios autores do ECR, o estudo não alcançou poder amostral para estes dados. A avaliação da qualidade de vida apontou aumento de 6,93 (IC 95% 3,66 a 10,19) pontos na escala Global health status da EORTC QLQ-C30 após 12 semanas de tratamento (escala de 0-100, quanto maior melhor a qualidade de vida, sendo que a menor diferença clinicamente significativa é 7 pontos) e em relação ao tempo para deterioração, avaliado pela mesma escala, a mediana foi de 9,3 semanas no grupo sotorasibe e 6,6 semanas no grupo docetaxel (HR 0,69; IC95% 0,53 a 0,91). A taxa de resposta completa não foi relatada no estudo. Em relação aos desfechos de segurança, a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou pior foram relatados em 33% dos pacientes no

grupo sotorasibe e em 40% no grupo docetaxel. A incidência de quaisquer eventos adversos foi considerada semelhante entre os grupos (RR 1,0; IC95% 0,97 a 1,03).

- Os dados de qualidade de vida devem ser interpretados com cautela devido ao baixo número de participantes que responderam ao questionário.

### 7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 17.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

<b>Crítérios</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>Ferramenta</b>	RoB 2.0 aplicada para ECR	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1)
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 32].</p>	Adequado.	Dois revisores de forma independente
<b>Resolução divergências</b>	<p>“divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_PTC - Revisão Sistemática, página 32].</p>	Adequado.	Terceiro revisor

#### **Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 para avaliação do estudo o estudo CodeBreak 200. Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés com a ferramenta RoB e o estudo

foi penalizado principalmente pela falta de mascaramento da equipe/participantes e avaliadores dos desfechos e devido à grande quantidade de perdas.

- A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.



**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 3.** Avaliação do risco de viés RoB2 Development Group, 2019.

Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Sotorasibe	Docetaxel	TRG	1	+	!	+	+	+	!	Low risk
Sotorasibe	Docetaxel	SLP	1	+	!	+	+	+	!	Some concerns
Sotorasibe	Docetaxel	SG	1	+	!	+	+	+	!	High risk
Sotorasibe	Docetaxel	Segurança	1	+	!	+	!	+	!	
Sotorasibe	Docetaxel	QVRS	1	+	!	+	!	+	!	

D1 Randomisation process  
 D2 Deviations from the intended interventions  
 D3 Missing outcome data  
 D4 Measurement of the outcome  
 D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019.(62) TRG: taxa de resposta global; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo / domínio	CodeBreak 200
<b>Geração da sequência de alocação</b>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to either sotorasib or docetaxel in an open-label manner using interactive response technology. The randomisation number was provided to the study centre by the interactive response technology system. Randomisation was stratified by the number of previous lines of therapy in advanced disease (1 vs 2 vs &gt;2), ethnicity (Asian vs non-Asian), and history of CNS metastases (present or absent).”</p> <p>Justificativa: a randomização por um sistema interativo é considerada adequada. Além disso, devido ao fato de ser estudo multicêntrico e ser uma randomização complexa, provavelmente foi realizado um método de geração da sequência randômica adequado.</p>
<b>Sigilo de alocação</b>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “The randomisation number was provided to the study centre by the interactive response technology system.”/ “The randomization date is to be documented in the subject’s medical record and on the enrollment CRF.”</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação foi descrito e é considerado adequado.</p>
<b>Sobrevida global</b>	<b>BAIXO RISCO</b>

Estudo / domínio		CodeBreak 200
Mascaramento (participantes e equipe)		<p>Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to either sotorasib or docetaxel in an open-label manner.”</p> <p>Justificativa: apesar de ser um estudo aberto, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to either sotorasib or docetaxel in an open-label manner.”</p> <p>Justificativa: estudo não realizou mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned (1:1) to either sotorasib or docetaxel in an open-label manner.”</p> <p>Justificativa: apesar de ser um estudo aberto, este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “The primary endpoint was progression-free survival by blinded independent central review (BICR)”</p> <p>Justificativa: o método para mascaramento dos avaliadores deste desfecho foi descrito e parece adequado.</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Justificativa: a avaliação deste desfecho pode ser afetada pela falta de mascaramento dos participantes e equipe</p>
	Qualquer evento adverso	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Justificativa: a avaliação deste desfecho pode ser afetada pela falta de mascaramento dos participantes e equipe</p>
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Justificativa: Apesar da análise por intenção de tratar, 85% dos participantes descontinuaram o tratamento, sendo que 46 pacientes</p>

Estudo / domínio		CodeBreak 200
		migraram para o grupo sotorasibe devido à progressão da doença, e as perdas foram desbalanceadas entre os grupos (dos 174 pacientes no grupo docetaxel, 23 (13%) não receberam tratamento e descontinuaram o estudo, comparado a 2 (1%) dos 171 no grupo sotorasibe)
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta completa	Desfecho não avaliado
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
Relato seletivo dos desfechos		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: aparentemente os desfechos primários e formas de avaliação planejados nos protocolos foram registrados de forma prospectiva (NCT04303780) e relatados ao longo das publicações com resultados.
Outros vieses		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Random sequence generation (selection bias)	+
Allocation concealment (selection bias)	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	
Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+
Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	+
Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	-
Selective reporting (reporting bias)	+
Other bias	+

### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do ensaio clínico randomizado CodeBreak200 foi classificado com “algumas preocupações” conforme a aplicação da ferramenta RoB 2.0, principalmente devido ao desvio das intervenções pretendidas. Por ser um estudo aberto, também há risco de viés de desempenho (exceto para SG, SLP e taxa de resposta), relacionado a um possível cuidado desigual entre o grupo experimental e o grupo de comparação.
- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (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).

EA: eventos adversos; EAS: eventos adversos graves; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global

#### 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 9.** Classificação da qualidade da evidência do ECR CodeBeak 200.

Desfecho	Classificação
Taxa de resposta global	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SLP	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SG	( ) Alta ( ) Moderada (x) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança (EA grau 3-4 relacionado à terapia)	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
QVRS (Estado de Saúde Global – EORTC)	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global, QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

<b>Sotorasibe para tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.</b>						
<b>População:</b> CPNPC localmente avançado ou metastático mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.						
<b>Contexto:</b> ambulatorial						
<b>Intervenção:</b> sotorasibe						
<b>Comparação:</b> terapias disponíveis na saúde suplementar						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com docetaxel	Risco no grupo em uso de sotorasibe				
<b>Sobrevida global</b>	540 por 1.000	<b>544 por 1.000</b> (450 para 644)	<b>HR 1.01</b> (0.77 para 1.33)	345 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa <sup>a,b</sup>	É incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao controle
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	580 por 1.000	<b>436 por 1.000</b> (358 para 526)	<b>HR 0.66</b> (0.51 para 0.86)	345 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa <sup>c</sup>	Sotorasibe pode aumentar a sobrevida livre de progressão quando comparado ao controle
<b>Eventos adversos graves</b>	404 por 1.000	<b>331 por 1.000</b> (246 para 440)	<b>RR 0.82</b> (0.61 para 1.09)	320 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa <sup>d,e</sup>	É incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	80 por 1.000	<b>980 por 1.000</b> (951 para 1.000)	<b>RR 1.00</b> (0.97 para 1.03)	320 (1 ECR)	⊕ ⊕ ○ ○ Baixa <sup>f</sup>	Parece não haver diferença na incidência de qualquer evento adverso quando comparado sotorasibe ao controle. Taxas de eventos semelhantes entre os grupos.
<b>Taxa de resposta completa</b>	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado
<b>Qualidade de vida avaliado com: EORTC QLQ-C30</b>	-	MD <b>6.93 mais alto</b> (3,66 mais alto para 10,19 mais alto)	-	175 (1 ECR)	⊕ ○ ○ ○ Muito baixa <sup>f,g</sup>	É incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida quando comparado ao controle

---

(0-100,  
quanto maior,  
melhor)

---

\*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança. QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 gera uma pontuação que varia de 0 a 100. Para Saúde Global/qualidade de vida e escala funcional, uma pontuação alta representa um alto nível de qualidade de vida e funcionalidade, respectivamente. Para a escala de sintomas, uma pontuação alta indica um alto nível de sintomas/problemas.

---

**Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group**

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

**Muito baixa:** há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

---

**Explicações**

a. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao viés de atrito (redução de um nível)

b. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento de mortalidade (redução de dois níveis)

c. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao viés de performance e viés de atrito (redução de dois níveis)

d. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao risco de viés performance, mensuração e atrito (redução de dois níveis).

e. Imprecisão: Intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento de eventos adversos graves (redução de um nível).

f. Limitações metodológicas: incerteza quanto ao risco de viés performance, mensuração e atrito (redução de dois níveis).

g. Imprecisão: pequeno tamanho amostral e o intervalo de confiança não contempla a diferença minimamente importante de 7 pontos no escore de qualidade de vida (redução de um nível)

---

## 7.6 Discussão e conclusões

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
PROPONENTE
<p>Revisão sistemática foi conduzida até maio de 2024 nas bases The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Foram incluídas duas publicações referentes aos resultados do ensaio clínico randomizado CodeBreak 200 que comparou o sotorasibe ao uso de quimioterapia com docetaxel. Não foram encontrados estudos comparando o sotorasibe ao esquema de docetaxel associado a ramucirumabe.</p> <p>No CodeBreak 200, o uso de sotorasibe levou a resultados significativamente superiores em termos de taxa de resposta global, duração da resposta, taxa de controle da doença e sobrevida livre de progressão, quando comparado ao uso de quimioterapia com docetaxel. Para a sobrevida global não foi observada diferença entre os grupos. No entanto, um desequilíbrio em relação à frequência de tratamento subsequente recebido, assim como o crossover para sotorasibe e o uso de outros inibidores de KRAS G12C após progressão com docetaxel, podem ter favorecido este grupo e, consequentemente, subestimado a estimativa de efeito. O perfil de segurança do uso de sotorasibe foi melhor em comparação ao uso de docetaxel. Sotorasibe ainda demonstrou vantagem significativa sobre o docetaxel em várias medidas de qualidade de vida e sintomas proporcionados por eventos adversos e pela própria doença. Embora não haja uma comparação direta entre o uso de sotorasibe e de docetaxel associado ao ramucirumabe para pacientes com CPNPC avançado em segunda linha, os resultados do ensaio clínico que avaliou este esquema terapêutico mostram menores taxas de resposta global e controle da doença, menor mediana de sobrevida livre de progressão e sobrevida global semelhante àquelas reportadas no estudo CodeBreak 200 para sotorasibe. Vale ressaltar que o estudo não avaliou a mutação KRAS G12C nos tumores, impossibilitando a análise dos desfechos para essa subpopulação, descrita por ter um pior prognóstico. Além disso, o perfil de toxicidade da combinação de docetaxel e</p>



ramucirumabe foi relevante, especialmente quanto a eventos hematológicos totais e em grau  $\geq 3$  e eventos de sangramento.

[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 4 e 5]

### **Análise da proposta (PARECERISTA)**

Há evidências de certeza baixa a muito baixa, originadas de um ECR (CodeBreak 200) que compara sotorasibe *versus* docetaxel. Os resultados desse ECR indicaram que:

- A estimativa pontual para o desfecho sobrevida global foi de um aumento de 1%, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 33% a um aumento de 33% do risco de morte (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas. A mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo controle.
- A estimativa pontual para o desfecho sobrevida livre da progressão foi de redução de 44% no risco, com intervalo de confiança compatível com uma redução de 49% a 14% (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86), com uma baixa certeza da evidência devido às limitações metodológicas. No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 5,6 meses no grupo sotorasibe versus 4,5 meses no grupo controle.
- A estimativa pontual para o desfecho eventos adversos graves foi de uma redução de 18% no risco, com intervalo de confiança compatível com redução de 39% a um aumento de 9% (RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09). A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão.
- Pode não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR=1,00), com intervalo de confiança preciso, compatível com redução de 3% a um aumento de 3% (IC 95% 0,97 a 1,03). A certeza da evidência foi avaliada como baixa devido às limitações metodológicas.
- Para o desfecho qualidade de vida, a estimativa pontual demonstrou um aumento de 6,93 pontos na escala de qualidade de vida EORTC QLQ-C30, com intervalo de confiança compatível com aumento de 3 a 10 pontos (DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19). A certeza da evidência foi considerada muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão dos dados. É importante ressaltar que o benefício clínico dessa diferença não está claro, uma vez que a média de melhora observada não superou o valor clinicamente significativo definido pelo PROPONENTE, de 7 pontos.
- O desfecho taxa de resposta completa não foi avaliado.

Note-se que, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

Não existem estudos experimentais comparativos entre o sotorasibe e outras terapias.

#### Limitações

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
Não apresentada.	As evidências clínicas são oriundas de um único ECR avaliando sotorasibe comparado ao docetaxel. Foram observadas imprecisão de algumas estimativas de efeito e limitações metodológicas, principalmente relacionadas ao alto número de perdas do estudo e ausência do mascaramento.

#### Conclusões

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>"o sotorasibe, como único inibidor potente e altamente seletivo de KRAS G12C disponível, se apresenta como uma opção terapêutica eficaz e segura, preservando a qualidade de vida dos pacientes com CPCNP KRAS G12C avançado ou metastático, em segunda ou posteriores linhas de tratamento. Isso o torna uma importante alternativa para esses pacientes com prognóstico desfavorável e uma alta necessidade não atendida no sistema de saúde."</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – páginas 44 e 45]</p>	<p>Há evidências de certeza variando de baixa a muito baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) CodeBreak200, que comparou sotorasibe ao doxetacel. Os principais achados foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida global: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao controle (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33). A magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo docetaxel. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida livre de progressão: pode haver uma redução de 44% no risco de progressão da doença (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86), com a mediana de SLP de 5,6 meses no grupo sotorasibe <i>versus</i> 4,5 meses no grupo controle. A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.</li> <li>• Eventos adversos graves: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão.</li> <li>• Parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,09). A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.</li> <li>• Qualidade de vida: é incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida avaliada através da escala EORTC QLQ-C30 (DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão dos dados.</li> </ul> <p>Os estudos incluídos neste RAC possuem limitações metodológicas importantes que comprometem as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com outros tratamentos disponíveis na saúde suplementar.</p>
--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

## 7.7 Elementos pós-texto

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	<i>Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado</i>

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas (3) e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

( ) Custos (análise parcial)

( X ) Custo-efetividade

( X ) Custo-utilidade

( ) Custo-benefício

( X ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"><li>A avaliação econômica do PROPONENTE foi baseada em um modelo de sobrevida particionado, que considerou três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), progressão da doença (DP) e morte. Medidas e quantificação de desfechos foram obtidas a partir dos resultados do instrumento EQ-5D-5L utilizado no estudo CodeBreak 200.</li><li>O objetivo da análise do PROPONENTE foi comparar sotorasibe com docetaxel ou a combinação de docetaxel e ramucirumabe no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, portadores da mutação KRAS G12C, que tenham recebido pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.</li><li>Para cada estado de saúde, o PROPONENTE atribuiu custos e valores de utilidade correspondentes. Ademais, o PROPONENTE realizou duas análises de sensibilidade: determinística, utilizando intervalos de confiança dos parâmetros quando disponíveis, e, na sua ausência, aplicando uma variação padrão de <math>\pm 20\%</math> em relação ao valor base; e probabilística, com 1.000 iterações.</li><li>O PROPONENTE também apresentou um cenário alternativo, baseado em uma análise de custo-minimização, assumindo que os tratamentos possuem eficácia equivalente. Nesse cenário, os custos de tratamento foram considerados para um ano para ambos os comparadores, conforme descrito nas bulas dos medicamentos, incluindo os custos de administração intravenosa para o regime combinado de ramucirumabe + docetaxel. Como o</li></ul>

sotorasibe é administrado por via oral, não há custos associados à administração do medicamento.

## 8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Sistema de saúde suplementar	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Toda a vida (até 20 anos de acompanhamento) considerando a idade média inicial dos pacientes de 64 anos	Adequado.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior	Adequado
<b>Tecnologia</b>	Sotorasibe: 960 mg uma vez ao dia	Adequado
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramucirumabe: 10 mg/kg no dia 1 do ciclo de 21 dias</li> <li>• Docetaxel (monoterapia ou combinado com ramucirumabe): 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias.</li> </ul>	Adequado
<b>Taxa de desconto anual</b>	5% ao ano para custo	Adequado
<b>Desfechos de saúde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)</li> <li>• Ganho em anos de vida (AV)</li> </ul>	Adequado

<b>Mensuração da efetividade</b>	As estimativas de eficácia para o sotorasibe são baseadas nos estudos clínicos CodeBreak 200 e REVEL.	Adequado.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	<p>As medidas e a quantificação dos desfechos foram realizadas com base nos resultados do instrumento EQ-5D-5L, utilizado no estudo CodeBreak 200.</p> <p>Os escores obtidos por meio dos questionários foram convertidos em valores de utilidade, utilizando as tarifas específicas da população canadense.</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>A conversão entre versões do EQ-5D é válida, mas o uso de dados nacionais aumentaria a robustez do modelo.</p>
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custos com medicamentos: calculado com base no preço de fábrica dos medicamentos, com a inclusão do ICMS de 18%.</li> <li>• Custos de Administração (conforme a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos -CBHPM/ 2023).</li> <li>• A PLANSEV foi utilizada como fonte para os custos relacionados aos procedimentos e à gestão do tratamento.</li> <li>• A REVISTA SIMPRO foi consultada para determinar os custos de administração e acompanhamento.</li> <li>• Para os medicamentos injetáveis, como docetaxel e ramucirumabe, foi levado em consideração o desperdício de dose. Além disso, o cálculo do custo do tratamento incluiu a intensidade relativa de</li> </ul>	Adequado

	<p>dose (relative dose intensity), conforme observado nos estudos CodeBreak 200 (para sotorasibe e docetaxel em monoterapia) e (para a combinação de docetaxel + ramucirumabe).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.</li> </ul>	
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionado	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utilização de uma modelagem por sobrevida particionada com três estados de saúde (SLP, DP e morte).</li> <li>• horizonte temporal de 20 anos, com extrapolação dos dados de sobrevida usando funções paramétricas baseadas nas curvas de Kaplan-Meier dos estudos CodeBreak 200 e REVEL.</li> <li>• No cenário de custo-minimização, o PROPONENTE assumiu que o sotorasibe e o regime combinado de docetaxel + ramucirumabe apresentavam eficácia equivalente, considerando os custos de tratamento por um ano. Para o regime de ramucirumabe + docetaxel, foi levado</li> </ul>	Adequado



	em conta o custo da administração intravenosa, enquanto o sotorasibe, por ser administrado via oral, não gerava custos relacionados à administração.	
<b>Métodos analíticos</b>	O modelo foi parametrizado com dados dos estudos CodeBreak 200 (sotorasibe e docetaxel monoterapia) e REVEL (efeitos relativos do tratamento com docetaxel + ramucirumabe vs. docetaxel monoterapia).	Adequado.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Anexo	Planilha reprodutível.

<b>Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem comentários adicionais.</li> </ul>

## 8.2 Resultados

**Quadro 24.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Parâmetros demográficos</i> Idade média: 64 anos, 40,9% de mulheres, peso médio: 78,8 kg (homens) e 67,2 kg (mulheres), altura média: 171,42 cm (homens) e 159,03 cm (mulheres).</li> <li>• <i>Sobrevida:</i> As curvas de SLP e SG foram extrapoladas usando funções paramétricas baseadas nos estudos CodeBreak 200 e REVEL.</li> <li>• <i>Efeito Relativo de Tratamento:</i> Utilizou-se hazard ratios (HRs) dos estudos CodeBreak 200 (sotorasibe e docetaxel) e REVEL (docetaxel + ramucirumabe) para calcular o efeito relativo entre os tratamentos.</li> <li>• <i>Parâmetros de Utilidade:</i> Valores de utilidade: SLP = 0,833, DP = 0,779 e Morte = 0,000, baseados no instrumento EQ-5D-5L.</li> </ul>	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	Custos de medicamentos e administração foram baseados na lista CMED de 2024, com custos adicionais para medicamentos intravenosos. Sotorasibe, sendo oral, não tem custo de administração.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e	Adequado.

	probabilística além de um cenário de custo-minimização vs. ramucirumabe + docetaxel	
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	Adequado.

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE</b>
Sem comentários adicionais.

**Quadro 25.** Razão de custo-efetividade e utilidade incremental da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

<b>Item</b>	<b>Efetividade AVAQ</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCUI</b>
Sotorasibe	1,31	-	R\$ 563.471,00	-	-
Docetaxel + ramucirumabe	1,23	- 0,08	R\$ 693.554,00	R\$ 130.083,00	Sotorasibe domina
Docetaxel	1,02	- 0,29	R\$ 144.008,00	- R\$ 419.463,00	R\$ 1.408.707,00
<b>Item</b>	<b>Efetividade AVG</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCEI</b>
Sotorasibe	1,66	-	R\$ 563.471,00	-	-
Docetaxel + ramucirumabe	1,57	0,09	R\$ 693.554,00	R\$ 130.083,00	Sotorasibe domina
Docetaxel	1,30	0,36	R\$ 144.008,00	- R\$ 419.463,00	R\$ 1.157.279,00

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem comentários adicionais.</li> </ul>

### 8.3 Discussão e conclusões

**Quadro 26.** Componentes da discussão e conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>Segundo a análise do PROPONENTE, na comparação com docetaxel + ramucirumabe, sotorasibe apresentou menor custo de tratamento (economia de aproximadamente R\$ 130 mil) e maior efetividade (0,08 e 0,09 AVAQs e AVS ganhos, respectivamente).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000239_Estudo de avaliação econômica em saúde, página 38].</p>	<p>Embora a proposta de avaliação econômica do PROPONENTE tenha identificado o sotorasibe como uma opção de tratamento dominante em relação ao docetaxel + ramucirumabe, a análise apresenta limitações que podem comprometer a robustez dos resultados e a generalização das conclusões.</p>
<b>Limitações</b>	Não reportado	<p>Os pareceristas observaram como limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os parâmetros de efetividade foram derivados principalmente de um ensaio clínico único com alto risco de viés (muito baixa certeza da evidência para sobrevida global).</li> <li>O PROPONENTE optou por não considerar os custos relacionados a eventos adversos graves, levando em</li> </ul>

		<p>conta apenas aqueles classificados como de grau 3 ou superior.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A análise de custo-minimização do PROPONENTE, adotada em um cenário alternativo, assume que o sotorasibe e o regime com docetaxel + ramucirumabe têm a mesma eficácia clínica, diferindo apenas no custo de tratamento.</li> </ul>
<b>Generalização dos achados</b>  <b>Implicações para a prática</b>	Não reportado	<p>As limitações nos parâmetros de eficácia devem ser consideradas na interpretação dos resultados.</p>

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem comentários adicionais.</li> </ul>

#### 8.4 Elementos pós-texto

**Quadro 27.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 9.1 Métodos

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Dinâmico	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Sistema de saúde suplementar	Adequado	Idem
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
Tecnologia e comparadores			
<b>Tecnologia</b>	Sotorasibe	Adequado	Idem
<b>Comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>• Docetaxel + ramucirumabe</li> </ul>	Adequado	
<b>Cenários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cenário 1: sem Sotorasibe</li> <li>• Cenário 2: com Sotorasibe</li> </ul>	Adequado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cenário 1: sem Sotorasibe</li> <li>• Cenário 2: com Sotorasibe</li> <li>• Cenário 3: com Sotorasibe+teste</li> </ul>
<b>Participação no mercado</b>	<b>Cenário atual:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel: 50%</li> </ul>	Inadequado	Os PARECERISTAS assumiram uma maior

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + ramucirumabe: 50%</li> </ul> <p><b>Cenário alternativo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sotorasibe: 30% no primeiro ano e atinge 55% no quinto ano</li> <li>• Docetaxel + ramucirumabe: 20% no primeiro ano e 0% no quinto ano</li> <li>• Docetaxel: 50% no primeiro ano e atinge 45% no quinto ano</li> </ul>		<p>difusão do docetaxel+ramucirumabe no cenário atual. Para o cenário alternativo, adotou-se uma difusão mais agressiva do sotorasibe, sendo:</p> <p><b>- Cenário atual</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel: 10%</li> <li>• Docetaxel + ramucirumabe: 90%.</li> </ul> <p><b>- Cenário alternativo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel: 10% ~ 2%</li> <li>• Docetaxel + ramucirumabe: 90% ~ 28%</li> <li>• Sotorasibe: 40% ~ 70%</li> </ul>
População			
<b>População</b>	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C que receberam pelo menos uma linha de tratamento sistêmico anterior.	Adequado	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de câncer de pulmão: 15,06 novos casos por 100 mil</li> </ul>	<p>Parcialmente adequado</p> <p>O PROPONENTE considerou as porcentagens de pacientes que recebem</p>	<p>Os PARECERISTAS consideraram apenas a porcentagem de pacientes que utilizam</p>



	<p>habitantes (triênio 2023-2025)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de CPCNP entre os cânceres de pulmão: 82,5%</li> <li>• % de pacientes com adenocarcinoma: 35%</li> <li>• % de doença localmente avançada ou metastática: 70%</li> <li>• Pacientes testados para mutação KRAS G12C: 78%</li> <li>• % de pacientes com mutação KRAS G12C: 9%</li> <li>• % de pacientes que recebem tratamento sistêmico em 1ª, 2ª e 3ª linha: 79,9%, 50,7% (em relação à primeira linha) e 50,2% (em relação à segunda linha),</li> <li>• % de pacientes na saúde suplementar: 24,1% dos brasileiros são beneficiários de plano de saúde no Brasil.</li> </ul>	<p>tratamento sistêmico em cada linha de tratamento.</p> <p>Foram utilizados os seguintes percentuais: 79,9% para a primeira linha, 50,7% para a segunda linha (em relação aos pacientes tratados na primeira linha) e 50,2% para a terceira linha (em relação aos pacientes tratados na segunda linha).</p>	<p>sotorasibe como tratamento de segunda linha para CPNPC avançado ou metastático com mutação de KRAS G12C. Os PARECERISTAS utilizaram dados de um estudo mais recente, com população brasileira para analisar a incidência de pacientes com CPNPC do tipo adenocarcinoma (7). Para a proporção de doença metastática foram utilizadas informações do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (8).</p>
<b>Subgrupos</b>	<p>Foram realizadas análises de sensibilidade por variação de cenários alternativos (participação de</p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>	<p>Sem comentários adicionais.</p>

	mercado menos e mais agressivos).		
<b>Custos</b>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Custo unitário de aquisição extraídos da lista da CMED em junho de 2024. Adotou-se o preço-fábrica (PF) com 18% do ICMS.	Adequado	Custo unitário de aquisição extraídos da lista da CMED em novembro de 2024. Adotou-se o preço-fábrica (PF) com 18% do ICMS.
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Custo unitário de aquisição extraídos da lista da CMED em junho de 2024. Adotou-se o preço-fábrica (PF) com 18% do ICMS.	Adequado	Idem
<b>Custos associados</b>	“Para o custo do teste para identificação da mutação KRAS G12C recorreu-se a tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Para isso, utilizou-se o procedimento “4.05.03.14-3 Amplificação do material genético (por PCR, PCR em tempo Real, LCR, RT-PCR ou outras técnicas), por primer utilizado, por amostra” com valor de	Parcialmente adequado.	Foi incluído um cenário específico que considera o custo do teste para diagnóstico da mutação KRAS G12C.

	<p>R\$ 1.276,37, conforme os portes de 2023 da CBHPM.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000239_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p> <p>Custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados aquisição e administração de medicamentos, custo de manejo do paciente em SLP e DP, manejo EAs e fim da vida. Os valores dos custos apresentados foram retirados diretamente do modelo de custo-efetividade utilizado pelo PROPONENTE.</p>		
<b>Custos não incluídos</b>	<p>Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a</p>	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

	perspectiva adotada. A informação consta no documento submetido pelo PROPONENTE (estudo de avaliação econômica, página 14)		
<b>Ajustes</b>	Não citado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

CPCNP: Câncer de pulmão de células não pequenas; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há</li> </ul>

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

<b>PROponente</b>		<b>PARECERISTAS</b>	
<b>Ano</b>	<b>População</b>	<b>Ano</b>	<b>População</b>
Ano 1	69	Ano 1	144
Ano 2	69	Ano 2	144
Ano 3	69	Ano 3	145
Ano 4	70	Ano 4	145
Ano 5	70	Ano 5	146
<b>Total</b>	<b>347</b>	<b>Total</b>	<b>724</b>
<b>Média anual</b>	<b>69</b>	<b>Média anual</b>	<b>145</b>

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Os PARECERISTAS utilizaram dados de um estudo mais recente, com população brasileira, e consideraram na estimativa a porcentagem total de pacientes sem segmentar os pacientes por linhas de tratamento.</li> <li>Os PARECERISTAS consideraram dois cenários alternativos: um que inclui o custo do teste diagnóstico para a mutação KRAS G12C e outro que exclui esse custo. O cenário com o custo do teste reflete o valor total do tratamento, abrangendo tanto as despesas relacionadas à intervenção terapêutica quanto o custo adicional do teste diagnóstico.</li> </ul>	

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Docetaxel + ramucirumabe	50%	50%	50%	50%	50%
Docetaxel monoterapia	50%	50%	50%	50%	50%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sotorasibe	30%	35%	40%	45%	55%
Docetaxel + ramucirumabe	20%	15%	10%	5%	0%
Docetaxel monoterapia	50%	50%	50%	50%	45%

**Quadro 31.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Docetaxel + ramucirumabe	90%	90%	90%	90%	90%
Docetaxel monoterapia	10%	10%	10%	10%	10%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sotorasibe	40%	50%	60%	65%	70%
Docetaxel + ramucirumabe	50%	42%	34%	31%	28%
Docetaxel monoterapia	10%	8%	6%	4%	2%

**Quadro 32.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE).

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Docetaxel + ramucirumabe	34	69	104	138	174
Docetaxel monoterapia	34	69	104	138	174
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sotorasibe	29	36	43	51	58
Docetaxel + ramucirumabe	72	65	65	58	58
Docetaxel monoterapia	43	43	36	36	29

**Quadro 33.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão dos PARECERISTAS).

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Docetaxel + ramucirumabe	129	130	130	131	131
Docetaxel monoterapia	14	14	14	15	15
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sotorasibe	58	72	87	94	102
Docetaxel + ramucirumabe	72	61	49	45	41
Docetaxel monoterapia	14	12	9	6	3

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

- No cenário de referência (sem a incorporação do Sotorasibe), o PROPONENTE estimou uma divisão igual do mercado, com 50% do uso para Docetaxel em monoterapia e 50% para a combinação de Docetaxel + ramucirumabe. No cenário alternativo, com a introdução do Sotorasibe, o PROPONENTE projetou uma distribuição de 30% para o Sotorasibe no primeiro ano, atingindo 55% no quinto ano. Para o regime Docetaxel + ramucirumabe, a participação seria de 20% no primeiro ano, reduzindo para 0% no quinto ano, enquanto o Docetaxel começaria com 50% no primeiro ano, caindo para 45% no quinto ano.
- No cenário de referência, os PARECERISTAS adotaram uma maior participação de mercado do docetaxel + ramucirumabe (90% versus 10% do docetaxel isolado). No cenário alternativo,

os PARECERISTAS ajustaram a participação de mercado do sotorasibe para 40% no primeiro ano, com aumento gradual para 70% no quinto ano, refletindo uma possível maior adesão ao tratamento devido ao fato da terapia ser oral.

## 9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>As principais divergências entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS que impactaram os resultados dizem respeito à estimativa da população elegível e à projeção da participação de mercado.</li> </ul>	

**Quadro 34.** Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
<b>Preço da tecnologia</b>	R\$ 60520,88 240 comprimidos (120 mg)	Adequado.	Idem
<b>Impacto por cenário</b>	<b>Acumulado em 5 anos</b> <b>Atual: sem Sotorasibe</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 122.191.850  <b>Alternativo: com Sotorasibe</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 111.107.035	Inadequado.	<b>Acumulado em 5 anos</b> <b>Atual: sem Sotorasibe</b> Acumulado de 5 anos: R\$ 127.907.691,24  <b>Alternativo: com Sotorasibe</b> Acumulado de 5 anos Sem custo do teste: R\$ 163.681.491,34 Com custo do teste: R\$ 173.947.798,18

<b>Impacto incremental</b>	<b>Acumulado de 5 anos:</b> R\$ -11.084.815	Inadequado.	<b>Acumulado de 5 anos:</b> Sem custo do teste: R\$ 35.773.800,11 Com custo do teste: R\$ 46.040.106,95
<b>Caracterização da incerteza</b>	Foi realizada uma análise de sensibilidade para avaliar o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos, considerando os limites inferior e superior de cada parâmetro avaliado.	Sem comentários adicionais.	Sem comentários adicionais.

**Quadro 35.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROponente			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Sotorasibe (120mg)	R\$ 60.520,88	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (junho/2024)
Docetaxel (20mg/ml solução injetável x 4ml)	R\$ 5.458,22	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (junho/2024)
Ramucirumabe (500mg solução injetável)	R\$ 23.173,68	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (junho/2024)
Pareceristas			
Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Sotorasibe (120mg)	R\$ 60.520,88	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (novembro/2024)
Docetaxel (20mg/ml solução injetável x 4ml)	R\$ 3.930,87	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (novembro/2024)
Ramucirumabe	R\$23.173,68	-	Tabela CMED, Preço de Fábrica 18% (novembro/2024)



Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Na reanálise, os PARECERISTAS utilizaram um comparador de outro laboratório, cujo custo na tabela CMED é 28% inferior ao considerado pelo PROPONENTE.</li> </ul>	

**Quadro 36.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROPONENTE				
Período	Referência		Alternativo	
1	R\$ 18.804.579,00		R\$ 17.270.608,00	
2	R\$ 23.124.591,00		R\$ 21.153.969,00	
3	R\$ 25.402.134,00		R\$ 22.939.692,00	
4	R\$ 26.889.945,00		R\$ 23.926.189,00	
5	R\$ 27.970.601,00		R\$25.816.577,00	
Total	R\$ 122.191.850,00		R\$ 111.107.035,00	
PARECERISTAS				
Período	Referência sem custo do teste	Alternativo sem custo do teste	Referência sem custo do teste	Alternativo com custo do teste
2025	R\$ 25.403.507,85	R\$ 29.703.410,66	R\$ 25.403.507,85	R\$ 31.742.382,70
2026	R\$ 25.499.298,52	R\$ 31.380.730,24	R\$ 25.499.298,52	R\$ 33.427.390,77
2027	R\$ 25.588.145,73	R\$ 33.060.839,12	R\$ 25.588.145,73	R\$ 35.114.630,83
2028	R\$ 25.670.269,93	R\$ 34.199.624,97	R\$ 25.670.269,93	R\$ 36.260.008,24
2029	R\$ 25.746.469,20	R\$ 35.336.886,36	R\$ 25.746.469,20	R\$ 37.403.385,65
Total	R\$ 127.907.691,24	R\$ 163.681.491,34	R\$ 127.907.691,24	R\$ 173.947.798,18

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> <li>As principais diferenças entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS que influenciaram os resultados estão relacionadas à estimativa da população elegível e à projeção da participação de mercado. Na reanálise, os PARECERISTAS não segmentaram a população por linhas de tratamento e consideraram um cenário extra que inclui o custo do teste diagnóstico. Além disso, os PARECERISTAS adotaram uma distribuição de mercado distinta, atribuindo 90% ao uso da combinação docetaxel + ramucirumabe e 10% ao docetaxel isolado. Por fim,</li> </ul>

utilizaram um comparador de outro laboratório, cujo custo na tabela CMED é 28% inferior ao considerado pelo PROPONENTE.

**Quadro 37.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

PROONENTE		
Período	Cenário 1 - Referência	
1	R\$ -1.533.970,00	
2	R\$ -1.970.622,00	
3	R\$ -2.462.442,00	
4	R\$ -2.963.757,00	
5	R\$ -2.154.024,00	
Total	R\$ -11.084.815,00	
Médio	R\$ -2.216.963,00	
PARECERISTAS		
Período	Sem custo do teste	Com custo do teste
2025	R\$ 4.299.902,81	R\$ 6.338.874,85
2026	R\$ 5.881.431,71	R\$ 7.928.092,24
2027	R\$ 7.472.693,39	R\$ 9.526.485,10
2028	R\$ 8.529.355,04	R\$ 10.589.738,31
2029	R\$ 9.590.417,16	R\$ 11.656.916,45
Total	R\$ 35.773.800,11	R\$ 46.040.106,95
Médio	R\$ 7.154.760,02	R\$ 9.208.021,39
Comentários sobre o impacto orçamentário incremental		
<ul style="list-style-type: none"><li>Não há</li></ul>		

### 9.3 Discussão e conclusões

**Quadro 38.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>“Considerando uma participação de mercado progressiva, que atinge cerca de 55% da população elegível no quinto ano após a incorporação, estimou-se que a incorporação de sotorasibe ao rol de medicamentos antineoplásicos orais da ANS proporcionaria uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 1,5 milhão, no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 2,1 milhões no quinto ano, resultando em uma economia total acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 11 milhões. Os resultados da análise de sensibilidade sugerem que a economia total de recursos poderia variar entre R\$ 9 milhões e R\$ 13 milhões acumulados em 5 anos.”</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000239_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	<p>A reanálise efetuada neste relatório revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do sotorasibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 35.773.800,11 (média anual de RR\$ 7.154.760,02) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do sotorasibe de 40% a 70% e uma média populacional de no período de 5 anos.</p> <p>Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 46.040.106,95 (média anual de R\$ 9.208.021,39).</p>
<b>Limitações</b>	<p>"Foram realizadas análises de sensibilidade, mas a incerteza nas taxas de participação de mercado e nos parâmetros epidemiológicos pode influenciar os resultados."</p> <p>"A ausência de dados de longo prazo sobre o uso de sotorasibe e seus desfechos clínicos em populações reais é uma limitação para estimativas mais robustas."</p>	<p>As principais limitações na análise do PROPONENTE são referentes à baixa projeção de mercado adotada e aos parâmetros populacionais e clínicos adotados.</p>

	[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000239_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]	
<b>Generalização dos achados</b>  <b>Implicações para a prática</b>	<p>"Os achados refletem o potencial de economia de recursos e benefícios clínicos associados à incorporação de sotorasibe, mas requerem validação em cenários reais de implementação."</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE_20242000239_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário_AIO]</p>	O impacto orçamentário projetado foi diferente do apresentado pelo PROPONENTE. A reanálise neste RAC projeta um impacto de R\$ 35.773.800,11 sem consideração sobre a capacidade instalada da testagem.

#### Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

- Não há.

## 9.4 Elementos pós-texto

**Quadro 39.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	<i>Adequado.</i>

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTAS, estão disponíveis em anexos externos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 10.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 40.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	PROPONENTE	PARECERISTAS [acesso em 10/01/2025]
<b>CDA-AMC,</b> <b>Canadá</b> <a href="#">Canada's Drug Agency   CDA-AMC</a>	<p>“Não recomendação de incorporação”</p> <p>“Tratamento de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou metastático mutado por KRAS G12C, que receberam pelo menos uma terapia sistêmica prévia.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – página 25].</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> outubro, 2021</p> <p><b>Status:</b> não recomendou o reembolso do sotorasibe para o tratamento de CPNPC com mutação em KRAS-G12C localmente avançado (não passível de terapia curativa) ou metastático, que tenham recebido pelo menos uma terapia sistêmica prévia.</p> <p>A avaliação foi baseada no estudo CodeBreak 200, considerando que a evidência clínica foi insuficiente para concluir que o tratamento com Lumakras resulta em um atraso clinicamente significativo na progressão da doença em comparação com o docetaxel.</p> <p><a href="#">[CADTH Reimbursement Recommendation   Sotorasibe (Lumakras)]</a></p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentado.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	<p>“Recomendação de incorporação com condições (acordo de acesso gerenciado: coleta de dados adicional)”</p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> março, 2022</p> <p><b>Status:</b> incorporação com acordo de coleta de dados adicionais para o tratamento de CPNPC localmente</p>

	<p>“Tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático em adultos com mutação positiva para KRAS G12C, cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina ou imunoterapia anti-PD-1/PD-L1, ou que não toleram esses tratamentos.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – página 25]</i></p>	<p>avançado ou metastático em adultos com mutação positiva para KRAS G12C, cuja doença progrediu com quimioterapia à base de platina ou imunoterapia anti-PD-1/PD-L1, ou que não toleram esses tratamentos.</p> <p>A avaliação foi baseada no estudo CodeBreak100, um ensaio clínico de fase 2 de braço único e evidências indiretas. O medicamento foi incorporado com um acordo de coleta de dados adicionais, inclusive do estudo CodeBeak200 que estava em andamento na data da análise.</p> <p>[ <a href="#">Overview   Sotorasib for previously treated KRAS G12C mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer   Guidance   NICE</a>]</p>
<p><b>PBS, Austrália</b></p> <p><a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	<p>“Não recomendação de incorporação”</p> <p>“Tratamento de CPCNP estágio IIIB (localmente avançado) ou estágio IV (metastático), variante KRAS G12C, não escamoso ou não especificado de outra forma (NOS), em pacientes que tiveram progressão em terapia prévia.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – páginas 25 e 26]</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> março, 2022</p> <p><b>Status:</b> não incorporação para o tratamento de CPNPC estágio IIIB (localmente avançado) ou estágio IV (metastático), variante KRAS G12C, não escamoso ou não especificado de outra forma (NOS), em pacientes que tiveram progressão em terapia prévia.</p> <p>O medicamento não foi incorporado devido à incertezas sobre a eficácia e segurança do tratamento e pela razão de custo efetividade incremental inaceitavelmente alta.</p>

		<p>A avaliação foi baseada no estudo CodeBreak100 e os resultados da comparação indireta</p> <p><a href="#">[SOTORASIB   Medicine Status Website]</a></p>
<p><b>SMC, Escócia</b></p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	<p>“Recomendação de incorporação de forma provisória sujeita a uma avaliação contínua e reavaliação futura.”</p> <p>“Tratamento de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático, mutado por KRAS G12C, que progrediram ou são intolerantes à quimioterapia à base de platina e/ou imunoterapia anti PD-1/PD-L1.”</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20242000239_PTC - Revisão Sistemática – página 25]</i></p>	<p><b>Ano da avaliação:</b> novembro, 2021</p> <p><b>Status:</b> incorporado provisoriamente, sujeito a avaliação contínua e reavaliação futura para o tratamento em monoterapia de adultos com CPNPC, avançado ou metastático, com mutação em KRAS G12C e que progrediram ou são intolerantes a quimioterapia anterior a base de platina e/ou imunoterapia anti-PD-1/PD-L1.</p> <p>Apesar de existirem incertezas na evidência disponível, a incorporação levou em conta a possibilidade de troca de um medicamento injetável por um tratamento via oral e a ausência de outros tratamentos alvo específicos registrados.</p> <p>A incorporação foi vinculada ao fornecimento dos dados adicionais do estudo fase II CodeBreak100, os dados completos do estudo fase III CodeBreak200</p> <p><a href="#">[sotorasib   SMC detailed advice report]</a></p>
<b>HAS, França</b>	Não apresentado.	<p><b>Ano da avaliação:</b> outubro, 2023</p> <p><b>Status:</b> não incorporação</p>

<p><a href="https://www.has-sante.fr">Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</a></p>		<p>Parecer desfavorável ao reembolso, como monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC com mutação KRAS G12C.</p> <p>Em junho de 2022 foi emitido um primeiro parecer favorável ao reembolso do sotorasibe para tratamento em monoterapia de pacientes adultos com CPNPC avançado, apresentando a mutação KRAS G12C, em que a doença progrediu após pelo menos uma linha de tratamento do sistêmico anterior. O parecer reconheceu fragilidades da evidência, mas recomendou o reembolso assumindo um risco.</p> <p>Em outubro de 2023 foram avaliados os dados dos pacientes que receberam o medicamento no período e os dados do estudo fase III CodeBeak200. Na análise da agência, apesar da significância estatística, o tamanho do efeito em termos de sobrevida livre de progressão mediana não é clinicamente relevante. No contexto de câncer avançado, com prognóstico ruim em curto prazo, a agência avaliou que o estudo não demonstrou nenhum benefício em termos de sobrevida global, qualidade de vida ou segurança.</p>
---	--	---



		<a href="#">[Haute Autorité de Santé - LUMYKRAS (sotorasib) - Cancer du poumon]</a>
--	--	---

CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; CPCNP/CPNPC: Câncer de pulmão de não pequenas células; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; HAS: *The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; PD-1: proteína de morte programada 1, do inglês *Programmed Death-1* /PD-L1: ligante de morte programada 1, do inglês *Programmed Death-ligand 1*.

## 10.2 Considerações sobre a implementação

A solicitação de incorporação avaliada por este RAC refere-se ao uso do sotorasibe para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que devem ter a confirmação de uma mutação KRAS G12C usando um teste de diagnóstico apropriado. Para identificar essa mutação, realiza-se um exame genético específico que detecta a alteração do gene KRAS. Deste modo, a eventual incorporação desta tecnologia deve ser condicionada à capacidade do sistema de saúde suplementar de rastrear esta mutação em pacientes com CPNPC.

## 10.3. Conclusões

Há evidências de certeza variando de baixa a muito baixa, provenientes do ensaio clínico randomizado (ECR) CodeBreakK200, que comparou sotorasibe ao doxetacel. Os principais achados foram:

- Sobrevida global: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de morte quando comparado ao controle (HR 1,01; IC 95% 0,77 a 1,33). No entanto, a magnitude do benefício deve ser considerada uma vez que a mediana de SG foi de 10,6 meses no grupo sotorasibe versus 11,3 meses no grupo placebo. A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa devido à imprecisão do resultado e às limitações metodológicas.
- Sobrevida livre de progressão: pode haver uma redução de 44% no risco de progressão da doença (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,86), com a mediana de SLP de 5,6 meses no grupo sotorasibe versus 4,5 meses no grupo controle. A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.
- Eventos adversos graves: é incerto o efeito do sotorasibe no risco de eventos adversos graves quando comparado ao controle (RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,09). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão.

- Parece não haver diferença no risco de quaisquer eventos adversos entre os dois grupos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,09). A certeza da evidência foi baixa devido às limitações metodológicas.
- Qualidade de vida: é incerto o efeito do sotorasibe na qualidade de vida avaliada através da escala EORTC QLQ-C30 (DM 6,93, IC 95% 3,66 a 10,19). A certeza da evidência foi muito baixa devido às limitações metodológicas e imprecisão dos dados.

Note-se que, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada baixa ou muito baixa. Nesse caso, as estimativas numéricas são limitadas e futuros estudos podem mudá-la substancialmente. A estimativa de efeito e a certeza da evidência impactarão na tomada de decisão.

O PROPONENTE apresentou uma avaliação econômica em saúde utilizando um modelo de sobrevida particionado, sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, em um horizonte temporal de 20 anos. Segundo a análise do PROPONENTE, o custo total do tratamento com o sotorasibe foi de R\$ 563.471,00, em comparação com R\$ 693.554,00 do docetaxel + ramucirumabe e R\$ 144.008,00 do docetaxel isolado. O sotorasibe em comparação com o tratamento com docetaxel isolado, resultou em ganho de 0,29 AVAQs (anos de vida ajustados por qualidade), o que resulta em razão de custo utilidade incremental de R\$ 1.408.707,00 por AVAQ ganho. Em comparação ao docetaxel + ramucirumabe, o sotorasibe resultou em um incremento de 0,08 AVAQs, e foi considerado como dominante (maior eficácia e menor custo). Os PARACERISTAS observaram limitações no modelo como uso de dados de estudos clínicos, como o CodeBreak 200 cuja certeza da evidência foi estimada como muito baixa (sobrevida global) a baixa (sobrevida livre de progressão).

A reanálise efetuada neste relatório revelou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do sotorasibe na perspectiva da saúde suplementar foi de R\$ 35.773.800,11 (média anual de RR\$ 7.154.760,02) em comparação ao cenário atual, considerando uma difusão do sotorasibe de 40% a 70% e uma média populacional de no período de 5 anos. Quando considerado o custo da testagem, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 46.040.106,95 (média anual de R\$ 9.208.021,39).

## 11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. **Estudo CodeBreak200**
  - 5.1. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2023;401:733–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00221-0).
  - 5.2. Waterhouse DM, Rothschild S, Doms C, Mennezier B, Bozorgmehr F, Majem M, et al. Patient-reported outcomes in CodeBreak 200: Sotorasib versus docetaxel for previously treated advanced NSCLC with KRAS G12C mutation. Lung Cancer 2024;107921. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107921>.

- 5.3. Waterhouse DM, Rothschild S, Doms C, Menecier B, Bozorgmehr F, Majem M, et al. 40 Patient-reported outcomes from the CodeBreak 200 phase III trial comparing sotorasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2023;18:S37–8. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(23\)00258-7](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(23)00258-7).
- 5.4. Johnson ML, de Langen AJ, Waterhouse DM, Mazieres J, Dingemans A-MC, Mountzios G, et al. LBA10 Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation: CodeBreak 200 phase III study. *Annals of Oncology* 2022;33:S1417–8.
- 5.5. Reck M, Spira A, Besse B, Wolf J, Skoulidis F, Borghaei H, et al. MO01.32 CodeBreak 200: A Phase 3 Multicenter Study of Sotorasib, a KRAS(G12C) Inhibitor, versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS p.G12C Mutation. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:S29. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.137>.
- 5.6. Reck M, Spira A, Besse B, Wolf J, Skoulidis F, Borghaei H, Goto K, Park K, Griesinger F, Felip E, Boyer M, Barrios CH, Goss G, Yang H, Obiozor C, Ramalingam SS. 1416TiP CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* 2020;31:S894-S895. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1730>
- 5.7. NCT04303780. Study to Compare AMG 510 "Proposed INN Sotorasib" With Docetaxel in NonSmall Cell Lung Cancer (NSCLC) (CodeBreak 200). 2020
- 5.8. EUCTR- 2019-003582-18. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open Label, Active-controlled, Study of AMG 510 Versus Docetaxel for the Treatment of Previously Treated Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC Subjects With Mutated KRAS p.G12C. 2020
- 5.9. JRCT2080225266. Um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, aberto e controlado por ativo comparando sotorasibe com docetaxel em pacientes previamente tratados com NSCLC irressecável ou metastático localmente avançado abrigando a mutação KRAS p.G12C. 2020

## 6. Estudos excluídos

- 6.1. NCT03600883 - A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of Sotorasib (AMG 510) in Subjects With Solid Tumors With a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100)

- 6.2. Desai A, Dimou A. Toxicity From Sotorasib After Immune Checkpoint Inhibitors: A Note of Caution and Reflections of Future Advancements in the Field. *J Thorac Oncol*. 2023 Oct;18(10):1265-1267. doi: 10.1016/j.jtho.2023.07.013. PMID: 37758343.
- 6.3. Dingemans AMC, Syrigos K, Livi L, Paulus A, Kim SW, Chen Y, Felip E, Griesinger F, Ohashi K, Zalcman G, Hughes BGM, Sorensen JB, Blais N, Ferreira CGM, Lindsay CR, Dziadziuszko R, Ward PJ, Obiozor CC, Wang Y, Peters S. Intracranial efficacy of sotorasib versus docetaxel in pretreated KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Practice-informing data from a global, phase 3, randomized, controlled trial (RCT). *Journal of Clinical Oncology*. 2023 JUN;41(17) LBA9016. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA9016](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9016)
- 6.4. Moore AR, Malek S. The promise and peril of KRAS G12C inhibitors. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1059-1061. doi: 10.1016/j.ccell.2021.07.011. PMID: 34375610.
- 6.5. NCT06333951 - AMG 193 Alone or in Combination With Other Therapies in Subjects With Advanced Thoracic Tumors With Homozygous MTAP-deletion (Master Protocol)
- 6.6. Tallent A, Rose S. What's Next for Sotorasib in NSCLC? *Cancer Discov*. 2023 May 4;13(5):1033-1034. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2023-0018. PMID: 36929750.
7. Santos GF, et al. Tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado em instituições privadas brasileiras: uma análise retrospectiva. *Journal of the Brazilian Society of Medical Oncology*. 2020; 5(3):45-52.
8. Baldotto CS, Julian GS, Mascarenhas E, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2018; 10(2): 86-106.